Jan Langman

EMBRIOLOGIA MEDICA

Segunda Edición

EMBRIOLOGIA MEDICA

Segunda Edición

EMBRIOLOGIA MEDICA

Desarrollo humano normal y anormal

Dr. Jan Langman

Profesor de Anatomía, University of Virginia, Charlottesville
(Ex Profesor de Anatomía, McGill University, Montreal)

Traducido al español por el Dr.
HOMERO VELA TREVIÑO



México—Argentina—España—Brasil —Colombia— Chile—Perú—Uruguay —Venezuela

Propiedad de Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C. V. – Cedro núm. 512.
México 4, D. F., México

Edición en español

SEGUNDA EDICION

Traducido de la edición original de la obra
Medical Embriology, by Jan Langman

Impreso en México - Printed in Mexico

A mi esposa

INA

por el apoyo que me brindó
al escribir este libro

Prefacio a la segunda edición

La aceptación general de la primera edición de *Embriología Médica* y las muchas traducciones que de ella se han hecho manifiestan que esta obra satisface una verdadera necesidad de los estudiantes de medicina. En consecuencia, no se modificó el concepto básico de la presentación en esta segunda edición, aunque todos los capítulos se revisaron en mayor o menor medida para ponerlos al día.

Al percatarme de que una nueva edición suele significar aumentar por lo menos una centena de páginas al texto original, me propuse que esta edición fuese tan concisa y breve como la primera. Por desgracia, no alcance éxito completo, principalmente porque se añadió el capítulo sobre embriología experimental. Sin embargo, creo que los estudiantes gozarán de él y se interesarán profundamente al leer acerca de los experimentos emprendidos para dilucidar a fondo los factores que regulan el desarrollo normal.

La señorita Jill Leland, quien dibujó las magníficas ilustraciones de la primera edición, hizo también la mayor parte de las que incluye la segunda. Se añadieron muchos nuevos dibujos y se mejoraron otros. Manifiesto a la señorita Leland mi sincero agradecimiento por su gran aportación al éxito de esta obra.

Deseo también expresar mi gratitud a los muchos colegas que me han escrito de todo el mundo. Esta segunda edición de *Embriología Médica* incorpora buena parte de sus sugestiones para mejorar el texto y las ilustraciones.

Prefacio a la primera edición

Los adelantos recientes en los campos de la embriología, la radioautografía y el uso del microscopio electrónico han sido realmente abrumadores; por ello, suele ser difícil para el estudiante de medicina destacar y comprender los hechos básicos del desarrollo en el cuadro complicado que se le presenta. En consecuencia, el propósito fundamental de esta obra es brindar al futuro médico una explicación concisa y adecuadamente ilustrada de los fenómenos esenciales de la embriología humana, exponiendo claramente los caracteres anatómicos macroscópicos, sin omitir los últimos adelantos ni las nociones cambiantes en las ciencias básicas. Además, considerando que la embriología ha adquirido gran valor práctico a causa de los progresos en la cirugía y la teratología, cada capítulo acerca del desarrollo de los sistemas corporales se ha complementado con la descripción de las malformaciones que tendrán importancia en los años más avanzados de la carrera médica. Como reconocimiento de la mayor importancia clínica de la embriología, se ha dedicado un capítulo a la etiología de los defectos congénitos.

De los muchos colegas que me han brindado ayuda al escribir esta obra, deseo expresar mi agradecimiento en especial a los siguientes: al doctor C. P. Leblond, por su interés y su estímulo constantes; al doctor F. Clarke Fraser, por su ayuda al discutir los diversos aspectos de las malformaciones congénitas; y a mis amigos, doctores Harry Maisel, Robert van Mierop e Yves Clermont, quienes no omitieron esfuerzo alguno para ayudarme a planear las ilustraciones y revisar el texto.

Testimonio mi sincera gratitud a la señorita Jill Leland, quien preparó todas las ilustraciones de este libro, y a la señora E. Dawson, por su magnífica transcripción mecanográfica del texto.

Indice

Primera parte: Embriología general

Segunda parte: Embriología especial

PRIMERA PARTE

EMBRIOLOGIA GENERAL

CAPITULO 1

Gametogénesis

CAMBIOS CROMOSOMICOS DURANTE LA MADURACION DE LAS CELULAS GERMINATIVAS

* **DUPLICACION DE DNA Y MITOSIS**
* **PRIMERA DIVISION MEIOTICA:** *periodos de leptoteno, cigoteno, paquiteno y diploteno; formación del quiasma*
* **SEGUNDA DIVISION MEIOTICA**
* **DIVISIONES MEIOTICAS ANORMALES:** *trisomía, monosomía, falta de disyunción*

CAMBIOS MORFOLOGICOS DURANTE LA MADURACION DE LAS CELULAS GERMINATIVAS

* **APARICION Y MIGRACION DE LAS CELULAS GERMINATIVAS PRIMORDIALES**
* **OOGENESIS:** *oogonio; oocito primario; oocito secundario y primer cuerpo polar; folículo primario; folículo maduro; oocito maduro*
* **ESPERMATOGENESIS:** *espermatogonio; espermatocito primario; espermatocito secundario; espermátide*
* **ESPERMIOGENESIS:** *caperuza acrosómica; pieza intermedia; cuerpo y cola*
* **GAMETOS ANORMALES:** *oocitos multinucleados; espermatozoos anormales*

El desarrollo de un individuo comienza con la fecundación, fenómeno por virtud del cual dos células muy especializadas, el *espermatozoo* del varón y el *oocito* de la mujer, se unen y dan origen a un nuevo organismo, el *cigoto*. Como preparación para la posible fecundación, las células germinativas masculinas y femeninas experimentan cierto número de cambios en los que participan los cromosomas además del citoplasma. Explicaremos las dos finalidades de estos cambios.

1. Disminuir el número de cromosomas a la mitad de los que presenta la célula somática; esto es: de 46 a 23. Ello se logra por dos divisiones especializadas, llamadas divisiones *meióticas* o *de maduración*. La disminución del número de cromosomas es obligada, pues de lo contrario la fusión de las células germinativas masculina y femenina produciría un individuo que poseería número de cromosomas doble que el de las células originales.

2. Modificar las células germinativas preparándolas para la fecundación. La célula germinativa masculina, en etapa inicial voluminosa y redonda, pierde prácticamente todo el citoplasma y adquiere cabeza,

cuello y cola. La célula germinativa femenina, por lo contrario, se torna gradualmente mayor al aumentar el citoplasma; cuando ha madurado, el oocito tiene 120 μ de diámetro, aproximadamente.

La disminución del número de cromosomas y los cambios citoplásmicos forman parte integrante de la maduración de la célula germinativa; sin embargo, en los siguientes apartados explicaremos por separado cada fenómeno.

Cambios cromosómicos durante la maduración de las células germinativas

Por virtud de las mejores técnicas de cultivo de tejidos, en la actualidad está plenamente comprobado que la célula somática humana posee 46 cromosomas,[1-4] de los cuales 44 son *autosomas* y dos *cromosomas sexuales*. En la mujer, estos últimos corresponden a dos cromosomas X; en el varón, a un cromosoma X y un cromosoma Y bastante más corto. Cada autosoma tiene entre los demás cromosomas un compañero que posee caracteres morfológicos semejantes, y ello forma un *par homólogo*. Aunque los cromosomas X y Y en el varón no son morfológicamente idénticos, se dice que la célula somática humana posee 23 pares, o número *diploide* (diploos = doble) de cromosomas. Un cromosoma de cada par proviene de la madre, y el segundo del padre.

En 1960, los cromosomas se clasificaron según longitud global, sitio del centrómero y longitud de los brazos o segmentos a cada lado del centrómero (fig. 1-1, *A, B*).[5, 6] Dispuestos de esta manera, el cromosoma X guarda semejanza con los autosomas del grupo 6-12, y el cromosoma Y, mucho menor, se asemeja más íntimamente a los del grupo

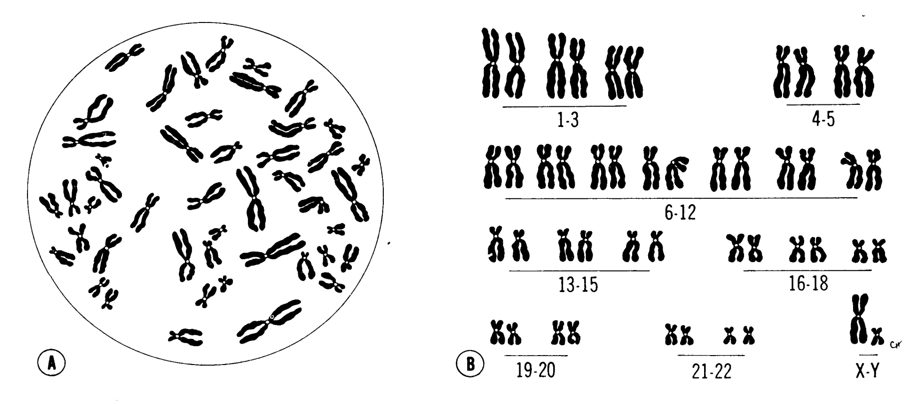


Fig. 1-1. A, *Cariotipo de una célula humana normal. Las extensiones de cromosomas se obtienen al cultivar células en un medio artificial y exponerlas ulteriormente a la acción de solución de colquicina para detener la mitosis en la metafase. Después de tratamiento breve con solución salina hipotónica, las células se fijan, se extienden sobre un portaobjetos, se tiñen y fotografían.* B, *Representación esquemática (idiograma) de los cromosomas observados en* A. *Los cromosomas están ordenados y clasificados según el sistema Denver.*

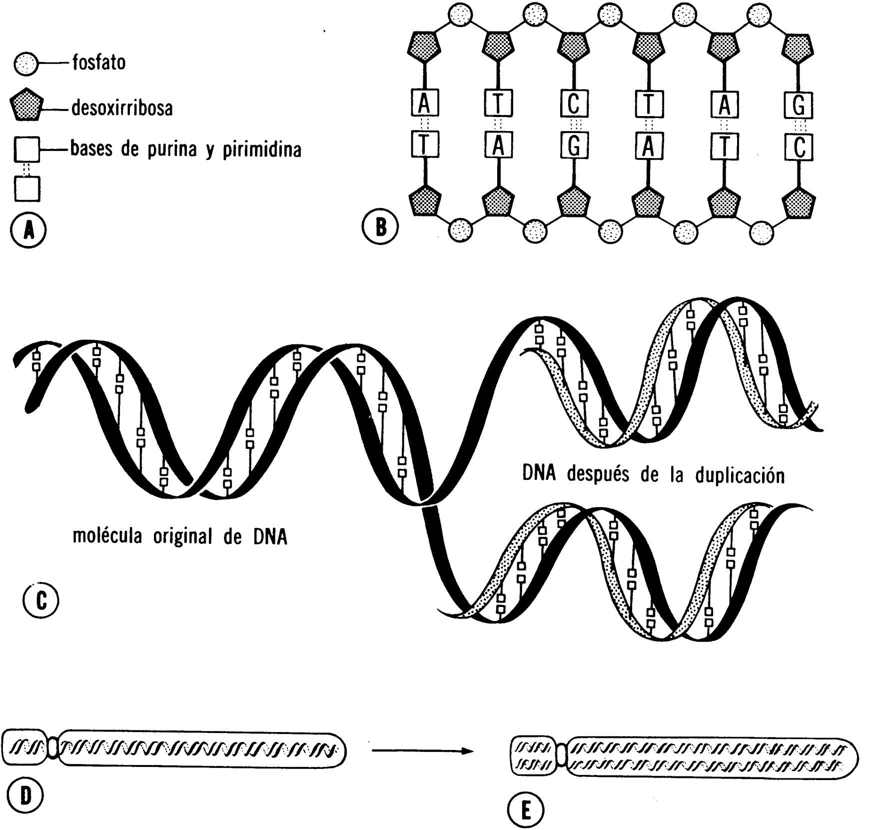


FIG. 1-2. A, *Componentes indispensables para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA): fosfato, desoxirribosa y bases que consisten en purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (timina y citosina).* B, *Esquema de la molécula de DNA; dos polinucleótidos están unidos por cadenas laterales de bases, de manera que la adenina (A) se eslabona con la timina (T), y la guanina (G) con la citosina (C).* C, *Esquema que representa la duplicación o autorreproducción de la molécula de DNA. A la izquierda está la molécula original con las hélices complementarias unidas por las cadenas laterales de bases; en el lado derecho se advierte la duplicación de las hélices. Después de romperse los enlaces de hidrógeno entre los grupos de bases, se sintetizan dos nuevos cordones de DNA, los cuales tienen composición complementaria de bases respecto a los cordones originales de DNA.* D y E, *Esquema de un cromosoma antes y después de la duplicación de DNA.*

21-22. Aunque la clasificación y la disposición en pares brindan un método adecuado para comparar cuadros cromosómicos, es menester percatarse de que los miembros de un par homólogo, en términos generales, no están en íntima cercanía en la célula en reposo ni durante la mitosis.

Duplicación de DNA y mitosis

En la célula normal en reposo, los cromosomas son muy largos, dispersos de manera difusa y no susceptibles de identificarse con el

microscopio de luz. Inmediatamente antes de comenzar la mitosis, cada cromosoma duplica sus componentes químicos, entre los cuales tiene importancia destacada la molécula de DNA de cordón doble.[7] Si se supone que la duplicación de cromosomas en el ser humano y en la bacteria *E. coli* es comparable a la duplicación de DNA, es más fácil explicar y comprender los fenómenos que ocurren durante la mitosis y la meiosis.[8]

La molécula de DNA consiste en un par complementario de hélices unidas por virtud de cadenas laterales de grupos purínicos y pirimidínicos (fig. 1-2, *A, B*). El mecanismo de duplicación, postulado por Watson y Crick, entraña separación de las cadenas por un fenómeno comparable a abrir un cierre de cremallera, y producción de dos nuevos cordones por un mecanismo de modelo o plantilla (fig. 1-2, *C*).[9] El resultado de la duplicación es que se forman dos hélices idénticas de DNA (fig. 1-2, *C*). En consecuencia, antes que una célula comience la mitosis, cada cromosoma duplica la cantidad de DNA y, en realidad, cada cromosoma se ha duplicado (fig. 1-2, *D, E*). Sin embargo, la duplicación de cromosomas sólo puede observarse en la etapa de prometafase.

Al comenzar la mitosis, los cromosomas se tornan espirales, se contraen y condensan.[10] En la *profase* pueden apreciarse con el microscopio de luz en forma de filamentos delgados, pero las dos subunidades pareadas *(cromátides)* todavía no pueden identificarse como unidades individuales (fig. 1-3, *A*). Durante la *prometafase* los cromosomas forman bastoncillos compactos y pueden identificarse los dos cromátides (fig. 1-3, *B, C*). En la metafase los cromosomas se alinean en el *plano ecuatorial* (fig. 1-3, *D*). Poco después, cada cromosoma experimenta división longitudinal del centrómero y produce dos cromosomas hijos que emigran hacia polos opuestos de la célula (fig. 1-3, *E, F*). Cada célula hija recibe la mitad del material cromosómico duplicado, de manera que posee el mismo número de cromosomas que la célula madre. La división de esta índole es una *división mitótica* característica.

Primera división meiótica

Las células germinativas primordiales experimentan dos divisiones especiales, las divisiones de *maduración* o *meióticas,* por virtud de las cuales el número de cromosomas disminuye a la mitad del número normal. La célula hija posee 23 cromosomas, esto es, el número *haploide* (haploos = único).

Inmediatamente antes de comenzar la primera división meiótica, las células germinativas primordiales femenina y masculina (oocito primario y espermatocito primario) duplican el DNA tal como se explicó para la mitosis.[11] En consecuencia, al comenzar la división, las células poseen el doble de la cantidad normal de DNA, y cada cromosoma es doble.

La profase de la primera división meiótica es bastante más duradera en comparación con la de la mitosis, y cabe clasificarla en varios periodos. En el primero, o *periodo de leptoteno,* los 46 cromosomas se acortan por enrollamiento y se presentan en forma de cordones delgados y únicos (fig. 1-4, *A*). La primera diferencia básica entre la mitosis y la meiosis se observa en la segunda etapa o *periodo de cigoteno.* Los cromosomas homólogos, que en la mitosis permanecen por completo separados, se acercan y comienzan a formar pares (fig. 1-4, *B*). La formación de pares es exacta y punto por punto, excepto para la combinación

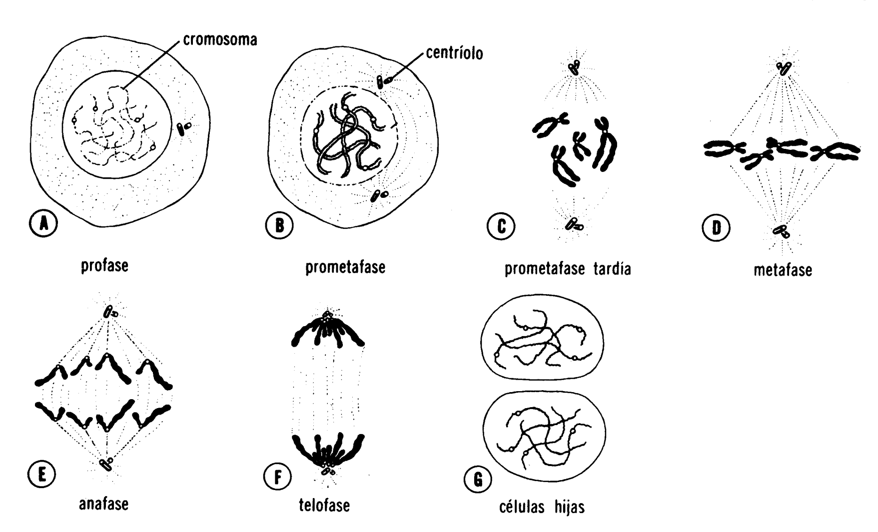


Fig. 1-3. *Esquema de las varias etapas de la división mitótica. Adviértase que en la profase los cromosomas se observan en forma de filamentos delgados, y que los cromátides pareados no pueden identificarse como unidades individuales. Sin embargo, en la prometafase los pares de cromátides son netamente visibles.*

X-Y, en la cual este fenómeno no se ha dilucidado cabalmente.[12] Las regiones del centrómetro de los cromosomas homólogos no presentan apareamiento. A consecuencia de la formación de pares, el número de cromosomas visibles es de 23. Cada par se llama *bivalente*. Dado que cada cromosoma considerado aisladamente posee dos cromátides, el par bivalente incluye cuatro cromátides (fig. 1-4, *C*).

En el tercer periodo, o *periodo de paquiteno,* los cromosomas se contraen longitudinalmente, y adquieren aspecto de cordones más cortos y gruesos (fig. 1-4, *C*). Hacia el final de este periodo se advierte separación longitudinal entre cada miembro del par homólogo. Sin embargo, los centrómeros permanecen íntegros y no se dividen. Durante la separación longitudinal, ocurren una o más roturas transversales en los filamentos cromosómicos, y hay intercambio de segmentos de cromátides entre dos cromosomas homólogos. En la siguiente etapa, o *periodo de diploteno,* los cromosomas homólogos íntimamente apareados comienzan a separarse, excepto en los sitios de intercambio que siguen unidos de manera pasajera. La estructura diploténica tiene en estas circunstancias aspecto de X, y se llama *quiasma* (fig. 1-4, *D*).[13, 14] El quiasma es la expresión morfológica de un fenómeno genético, llamado *entrecruzamiento* o translocación recíproca normal, durante el cual hay intercambio de bloques de genes entre cromosomas homólogos. Mientras tanto, la separación continúa hasta la etapa de *diacinesia,* en la cual se identifican claramente los cromosomas enrollados y parcialmente separados (fig. 1-4, *E*). En la metafase los dos miembros de cada par se orientan en el huso, y en periodos ulteriores emigran hacia polos opuestos de la célula (fig. 1-4, *F*).

Terminada la primera división meiótica, cada célula hija incluye un miembro de cada par de cromosomas (bivalente), por lo cual posee

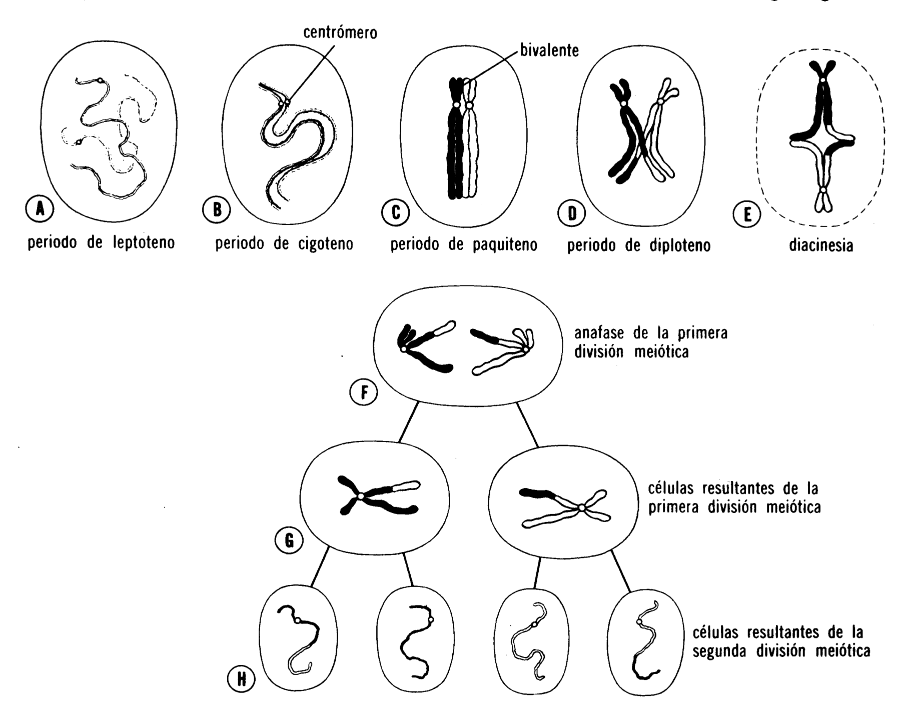


FIG. 1-4. *Esquema en el cual se muestra lo que ocurre con dos cromosomas homólogos durante la primera y la segunda divisiones meióticas.* A, *Los cromosomas se presentan en forma de cordones separados y delgados.* B, *En el periodo de cigoteno los cromosomas homólogos se acercan y comienzan a formar pares; adviértase que cada cromosoma consiste en dos cromátides.* C, *Los cromosomas homólogos se disponen en pares íntimamente unidos y forman la estructura llamada bivalente; en esta etapa, comienza a observarse separación longitudinal en cada miembro del par homólogo.* D, *Los cromosomas homólogos íntimamente apareados comienzan a separarse; adviértase el quiasma.* E, *Diacinesia; adviértase el recambio de material cromosómico.* F, *Anafase de la primera división meiótica, en la cual cada uno de los cromosomas homólogos de cordón doble se desplaza a un polo opuesto de la célula.* G y H, *Durante la segunda división meiótica, los cromosomas de cordón doble se hienden en el centrómero; al terminar la división, los cromosomas de cada una de las cuatro células hijas difieren entre sí.*

número haploide de cromosomas (fig. 1-4, *G*). Sin embargo, cada cromosoma sigue siendo una estructura doble excepto en el centrómero, de manera que la cantidad de DNA en cada célula hija es semejante a la de la célula somática normal (2n).

Segunda división meiótica

Durante la segunda división meiótica los 23 cromosomas de estructura doble se dividen por el centrómero, y cada una de las células hijas recién formadas recibe 23 cromosomas (fig. 1-4, *H*). En estas circunstancias, la cantidad de DNA en las células neoformadas es la mitad de la que posee la célula somática normal. En consecuencia, la finalidad de las dos divisiones meióticas o de maduración es doble; a saber: *a)* permitir a los miembros del par de cromosomas homólogos intercambiar

bloques de material genético (primera división meiótica), y *b)* brindar a cada célula germinativa número haploide de cromosomas y la mitad de la cantidad de DNA que posee una célula somática normal (segunda división meiótica).

A causa de las divisiones meióticas, la célula germinativa primordial femenina (44 cromosomas más dos cromosomas X) origina cuatro células hijas, cada una de ellas con 22 cromosomas más un cromosoma X. Sólo una de estas células llegará a convertirse en oocito maduro; las tres restantes, los *cuerpos polares,* apenas reciben citoplasma y presentan degeneración ulterior (fig. 1-5, *A*). La célula germinativa primordial del varón origina dos células hijas con 22 autosomas y un cromosoma X, y dos células hijas con 22 autosomas y un cromosoma Y (fig. 1-5, *B*).

Divisiones meióticas anormales

Los fenómenos complicados que ocurren durante las divisiones meióticas no están exentos de peligro. Muy poco después de haber comprobado el cuadro cromosómico humano normal, se advirtió que algunos sujetos poseen número anormal de cromosomas; las anomalías afectan los autosomas (falta de un cromosoma o cromosoma adicional), o los cromosomas sexuales (por lo regular cromosoma adicional). La presencia de cromosoma adicional torna al sujeto trisómico para el cromosoma que participa, estado llamado *trisomía.* Cuando falta uno de los miembros de un par de cromosomas, el estado se llama *monosomía.*

Las anomalías cromosómicas se originan durante las divisiones meióticas. En estado normal, los componentes del par de cromosomas homólogos se separan durante la primera división meiótica, de manera que

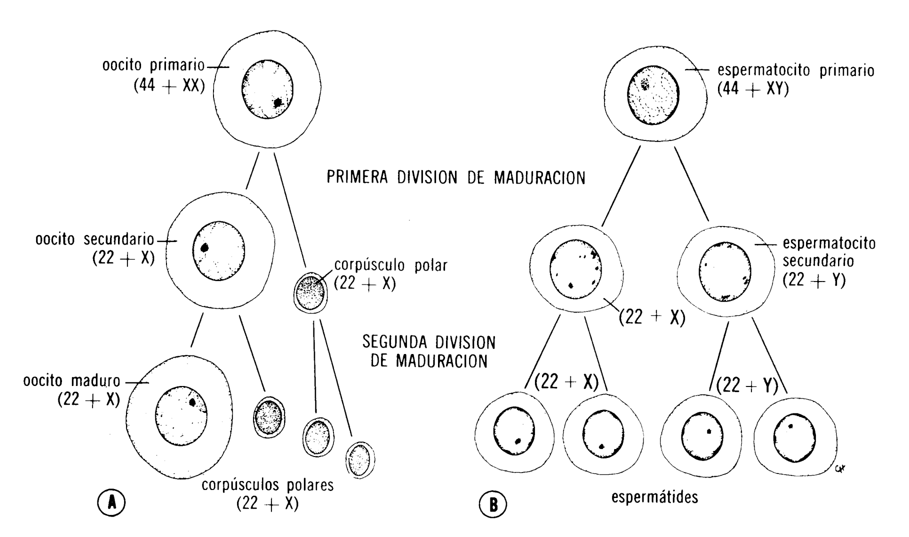


FIG. 1-5. *Esquema de los fenómenos que ocurren durante la primera y la segunda divisiones de maduración.* A, *La célula germinativa primitiva femenina (oocito primario) sólo produce una célula madura, el oocito maduro.* B, *La célula germinativa primitiva del varón (espermatocito primario) produce cuatro espermátides, cada una de las cuales se convierte en espermatozoo.*

cada célula hija recibe un componente de cada par (fig. 1-4). Sin embargo, en ocasiones no ocurre separación *(falta de disyunción)*, y los dos miembros de un par llegan a una célula. A causa de la falta de disyunción de los cromosomas, una célula recibe 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de recibir ambas los 23 cromosomas normales. Cuando, al ocurrir fecundación, un gameto que posee 23 cromosomas se combina con un gameto que posee 24 ó 22 cromosomas, resultará un producto con 47 cromosomas (trisomía) o 45 cromosomas (monosomía). Se considera que la falta de disyunción ocurre durante las divisiones meióticas de las células germinativas femeninas, y no durante las divisiones de las masculinas.

De cuando en cuando hay sujetos con 48 cromosomas, por lo regular con cuatro cromosomas sexuales. Se considera que esta anomalía depende de falta de disyunción de los cromosomas sexuales en los gametos de los dos progenitores o, lo cual es más probable, de falta de disyunción de los cromosomas X en el gameto femenino en la primera y la segunda divisiones meióticas. (En el capítulo 7 pueden consultarse datos adicionales acerca de anomalías de autosomas y cromosomas sexuales.)

Cambios morfológicos durante la maduración de las células germinativas

Aparición y migración de las células germinativas primordiales

Se considera que las células germinativas maduras masculinas y femeninas son descendientes directos de las células germinativas primordia-

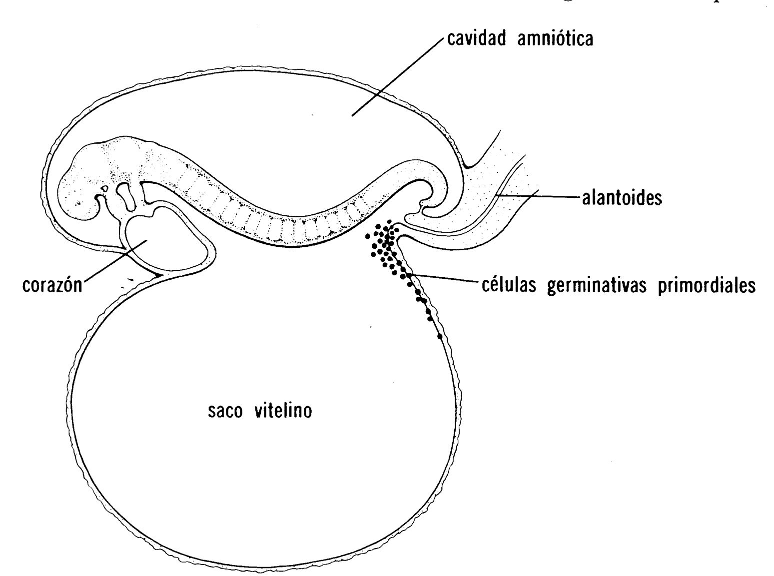


Fig. 1-6. *Dibujo de un embrión de tres semanas de edad, en el cual se advierte el sitio que ocupan las células germinativas primordiales en la pared del saco vitelino, cerca de la desembocadura de la alantoides. (Según Witchi.)*

les, que en los embriones humanos aparecen hacia la tercera semana del desarrollo.[15] En la pared del saco vitelino, cerca del extremo caudal del embrión, aparecen células voluminosas con núcleo vesicular y abundante citoplasma (fig. 1-6).[16, 17] Estas células, las *células germinativas primordiales,* emigran por movimientos amiboides del saco vitelino hacia las gónadas (glándulas sexuales primitivas) en desarrollo, a las cuales llegan hacia el final de la cuarta o el comienzo de la quinta semanas.[18, 20] Las células germinativas primordiales tienen efecto de inducción en los tejidos gonadales, que ulteriormente se desarrollan en dirección masculina o femenina. (En el capítulo 11 pueden consultarse más detalles.)

En etapa inicial, se consideró que las células germinativas primordiales morían poco después de llegar a las glándulas sexuales primitivas, y que eran substituidas por nuevas células que provenían del epitelio superficial de las glándulas. Sin embargo, fundándose en estudios experimentales en varias especies de mamíferos, es patente que las células germinativas primordiales no mueren, sino, por lo contrario, son las antecesoras directas de todas las células germinativas.[21-25]

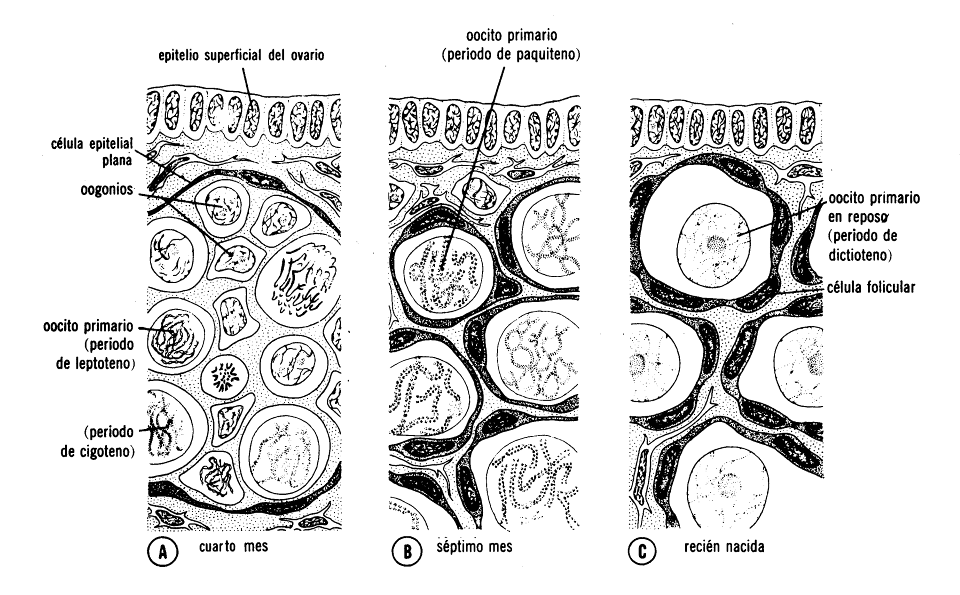


FIG. 1-7. *Esquema de un segmento de ovario en distintas etapas de desarrollo.* A, *A los cuatro meses; los oogonios están agrupados en acúmulos en la porción cortical del ovario; algunos presentan mitosis, otros ya se han diferenciado en oocitos primarios y entrado en la profase de la primera división meiótica (periodos de leptoteno y cigoteno).* B, *A los siete meses; casi todos los oogonios se han convertido en oocitos primarios, los cuales se encuentran en el periodo de paquiteno de la primera división meiótica.* C, *En la recién nacida; ya no hay oogonios; cada oocito primario está rodeado de una capa de células foliculares, la cual forma el folículo primario. Los oocitos han pasado a la fase de dictioteno, en la cual permanecen hasta inmediatamente antes de la ovulación, y sólo entonces presentan la metafase de la primera división meiótica. (Tomado, con modificaciones, de Ohno y col.)*

Oogénesis

Cuando las células germinativas primordiales han llegado a las gónadas del producto genéticamente femenino, se convierten por diferenciación en *oogonios*. Estas células presentan varias divisiones mitóticas, y para el final del tercer mes se disponen en acúmulos rodeados de una capa de células epiteliales planas (fig. 1-7, *A*). Cabe que todos los oogonios de un acúmulo provengan de una célula germinativa primordial, pero se supone que las células epiteliales se originan del epitelio superficial.

La mayor parte de los oogonios siguen dividiéndose, pero algunos de ellos se convierten por diferenciación en *oocitos primarios,* mucho más voluminosos, que para el tercer mes de desarrollo embrionario se presentan de manera principal en las capas profundas de las gónadas.[26] Inmediatamente después de formarse, estas células presentan la profase de la primera división meiótica, y pueden observarse muchas en periodo de leptoteno y cigoteno (fig. 1-7, *A*).[27-30] Durante los meses siguientes, los oogonios aumentan rápidamente y para el quinto mes de desarrollo el número total de células germinativas en el ovario alcanza el máximo, que se calcula en 6 000 000.[26] En esta etapa comienza la degeneración celular y muchos oogonios, al igual que oocitos primarios, se tornan atrésicos.[26, 29] Para el séptimo mes, la mayor parte de los oogonios han presentado degeneración, excepto algunos cerca de la superficie. Sin embargo, todos los oocitos primarios que sobreviven han entrado en la primera división meiótica, y la mayor parte están rodeados de una capa de células epiteliales planas (fig. 1-7, *B*). El oocito primario, con las células epiteliales que lo rodean, se llama *folículo primario.*

En la recién nacida, los oocitos primarios han terminado la profase de la primera división meiótica, pero en lugar de continuar con la metafase, presentan el *periodo de dictioteno,* etapa de reposo entre la profase y la metafase, caracterizada por disposición de la cromatina a manera de red de encaje (fig. 1-7, *C*).[28, 30] No se han observado oocitos primarios que terminen la primera división meiótica antes de la pubertad. Se calcula que la recién nacida tiene entre 70 000 y 2 000 000 de oocitos primarios.[26, 31] Durante la niñez la mayor parte de los oocitos experimentan atresia, de manera que al comenzar la pubertad sólo hay alrededor de 40 000.[19] Unicamente en esta etapa los folículos primarios se convierten en folículos maduros de de Graaf y los oocitos primarios terminan la primera división meiótica.

Es importante percatarse que algunos oocitos, que alcanzan la madurez en etapa avanzada de la vida, han permanecido inactivos en el periodo de dictioteno de la primera división meiótica durante 40 años, o más. Se desconoce si el periodo de dictioteno es la fase más adecuada para proteger al oocito contra efectos ambientales que actúan sobre el ovario durante la vida. Considerando que la frecuencia de niños con anomalías cromosómicas aumenta según la edad materna, cabe preguntarse si la división meiótica muy duradera pudiera tornar al oocito primario susceptible a ser dañado.

Al iniciarse la pubertad, algunos folículos primarios comienzan a madurar con cada ciclo ovárico. El oocito primario (aun en periodo de dictioteno) comienza a aumentar de volumen, y las células epiteliales adyacentes, llamadas *células foliculares,* se tornan cúbicas (fig. 1-8,

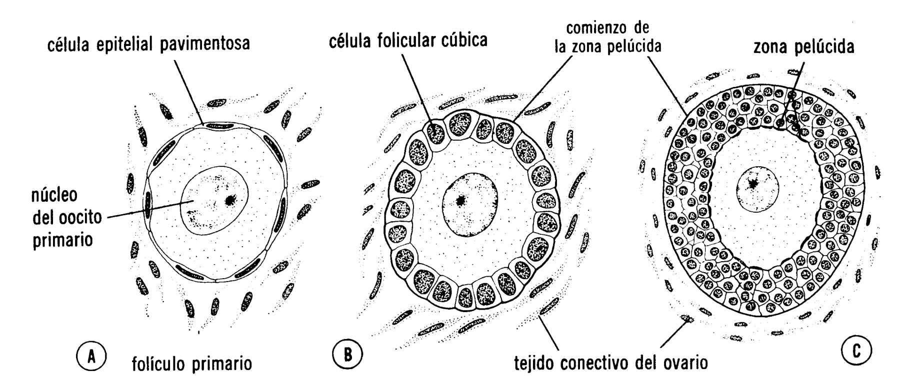


FIG. 1-8. A, *Esquema de un folículo primario, que consiste en oocito primario rodeado de una capa de células epiteliales aplanadas.* B, *Al continuar la maduración del folículo, las células foliculares se tornan cúbicas; comienzan a secretar la zona pelúcida, que se advierte en forma de segmentos irregulares en la superficie del oocito.* C, *Al continuar la maduración, las células foliculares forman una capa de grosor creciente alrededor del oocito. La zona pelúcida se advierte netamente. (Tomado, con modificaciones, de Shettles.)*

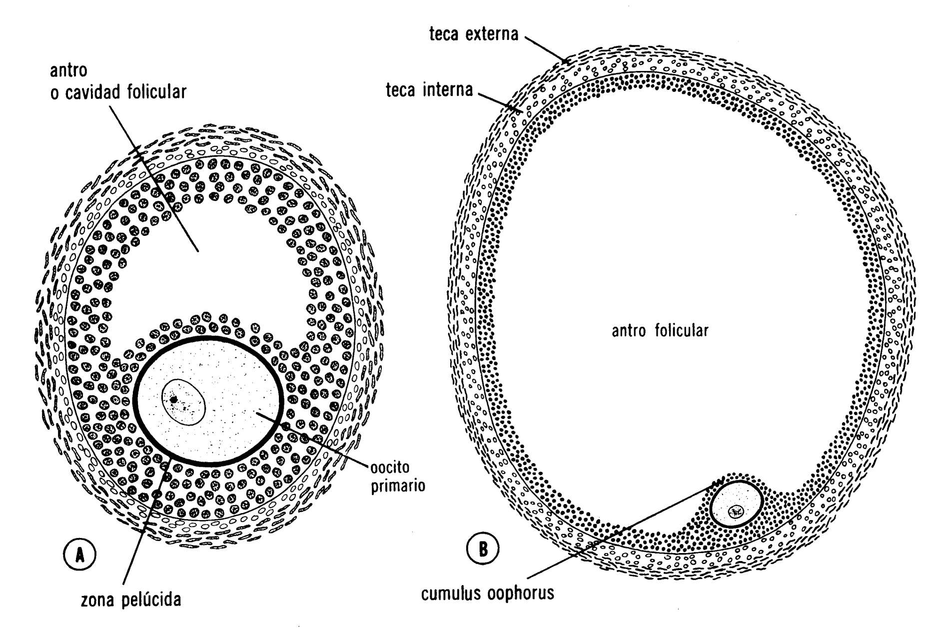


FIG. 1-9. *Esquema de un folículo en maduración.* A, *El oocito rodeado por la zona pelúcida es excéntrico; se ha desarrollado el antro folicular por fusión de espacios intercelulares; obsérvese la disposición de las células de la teca interna y de la teca externa.* B, *Folículo de de Graaf maduro; el antro ha aumentado mucho de volumen, está lleno de líquido folicular y rodeado de una capa estratificada de células foliculares; el oocito está incluido en un agrupamiento de células foliculares llamado disco prolígero o cumulus oophorus.*

A, B). En etapa inicial, las células foliculares están en contacto íntimo con el oocito, pero pronto se deposita sobre la superficie del mismo una capa de material acelular que consiste en glucoproteínas.[32-34] Esta substancia poco a poco aumenta de grosor, lo cual forma la *zona pelúcida* (fig. 1-8, *C)*. Hay pequeñas prolongaciones digitiformes de las células foliculares que atraviesan la zona pelúcida y siguen en contacto con la membrana plasmática del oocito. Se considera que estas prolongaciones son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares hasta el oocito.[35, 36]

Al continuar el desarrollo, las células foliculares presentan proliferación y forman una capa celular gruesa alrededor del oocito (fig. 1-8, *C)*; ulteriormente, aparecen cavidades ocupadas por líquido entre las células foliculares y, al fusionarse los espacios, se forma el *antro folicular* o cavidad del folículo. En etapa inicial, el antro es semilunar, pero con el tiempo aumenta mucho de volumen (fig. 1-9, *A, B)*. Las células foliculares que rodean al oocito permanecen íntegras y forman el *cumulus oophorus* o disco prolígero. Alcanzada la madurez, el folículo se llama *folículo de de Graaf,* y está rodeado de dos capas de tejido conectivo; a saber: una capa celular interna, la *teca interna,* con vasos sanguíneos abundantes, y una capa fibrosa externa, la *teca externa,* que gradualmente se confunde con el estroma ovárico (fig. 1-9). En esta etapa, el folículo tiene entre 6 y 12 mm de diámetro.

Aunque en cada ciclo ovárico comienzan a desarrollarse varios folículos, por lo regular sólo uno alcanza la madurez, pues los demás degeneran y se tornan atrésicos. En cuanto el folículo ha madurado, el oocito primario sale del periodo de dictioteno y reanuda la primera división meiótica. El resultado de esta división son dos células hijas que difieren en diámetro pero poseen ambas 23 cromosomas (fig. 1-10, *A, B)*. Una de ellas, el *oocito secundario,* recibe todo el citoplasma; la otra, el *primer cuerpo polar,* casi no recibe citoplasma. Este último está situado entre la zona pelúcida y la membrana celular del oocito secundario (fig. 1-10, *B)*.

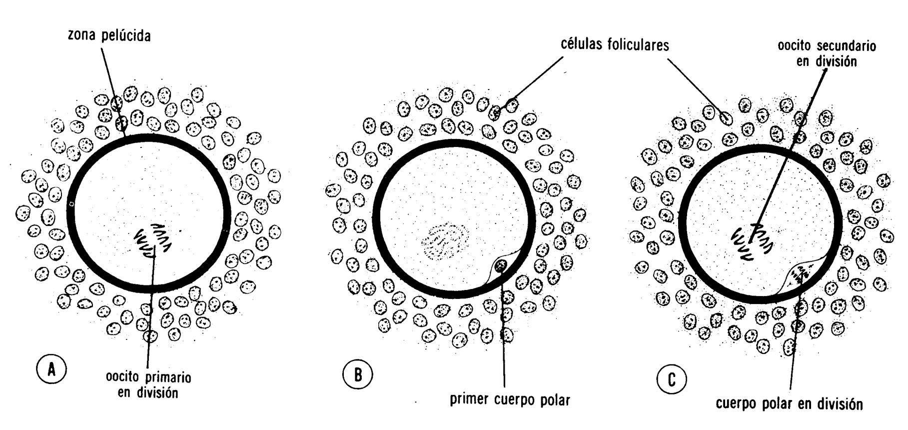


FIG. 1-10. *Maduración del oocito.* A, *Oocito primario que presenta el huso de la primera división meiótica.* B, *Oocito secundario y primer cuerpo polar; adviértase que no hay membrana nuclear.* C, *Oocito secundario, en el que se observa el huso de la segunda división meiótica; asimismo, el primer cuerpo polar está en etapa de división. (Tomado de varios autores.)*

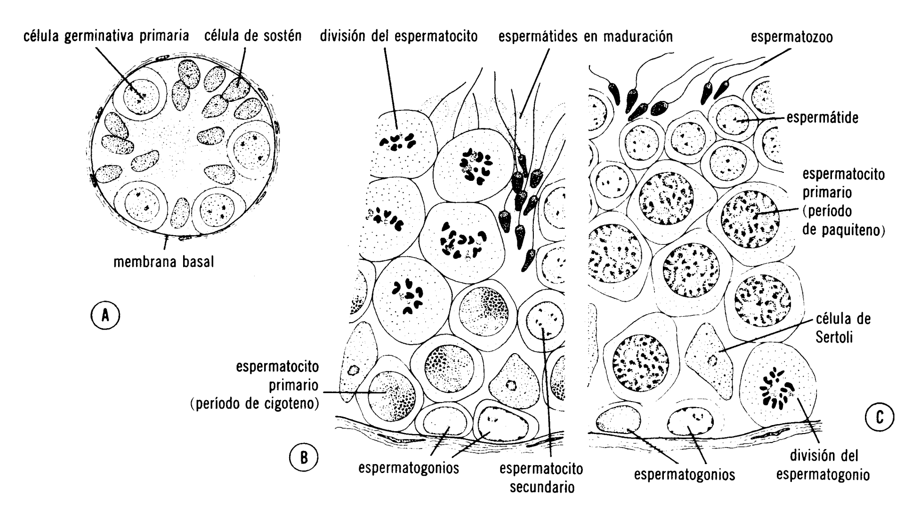


Fig. 1-11. A, *Corte transversal de un cordón testicular en un neonato, en el cual se advierten las células germinativas primordiales y las células de sostén rodeadas por la membrana basal.* B y C, *Dos segmentos de un tubo seminífero de adulto en corte transversal; en cada segmento se advierte una etapa diferente de la maduración de las células germinativas masculinas. (Según Clermont.)*

Al terminar la primera división de maduración y antes que el núcleo del oocito secundario vuelva al periodo de reposo, la célula presenta la *segunda división de maduración.* En el momento en que el oocito secundario presenta formación de huso, ocurre ovulación y el oocito es expulsado del ovario (fig. 1-10, *C).*[37] La segunda división de maduración llega a su término sólo si el oocito es fecundado; de lo contrario, la célula degenera 24 horas después de la ovulación, aproximadamente. No se ha dilucidado si el primer cuerpo polar experimenta invariablemente una segunda división, pero se han descubierto óvulos fecundados acompañados de tres cuerpos polares.[36]

En experimentos recientes, se extrajeron de los folículos oocitos primarios humanos y se cultivaron en un medio artificial.[38, 39] En estas circunstancias, el oocito pasó del periodo de dictioteno y entró en diacinesia 25 a 28 horas después de comenzar el cultivo. Entre 36 y 43 horas después de iniciarse el experimento, se observaron expulsión del primer cuerpo polar y metafase de la segunda división meiótica. En algunos casos el huso de la segunda división de maduración se advirtió en término de 30 minutos de la telofase de la primera división meiótica.

Espermatogénesis

Durante la quinta semana de vida intrauterina, las células germinativas primordiales del producto de sexo masculino llegan a la gónada, donde quedan incluidas en los *cordones sexuales primitivos,* que tienen forma irregular y consisten en células que provienen del epitelio superficial de la glándula.[40]

En el neonato los cordones sexuales son macizos y poseen dos clases de células (fig. 1-11, *A).* Las mayores están situadas junto a la membrana basal y poseen núcleo redondo y voluminoso, que se tiñe

de pálido, con uno o más nucléolos. Está comprobado que estas células son células germinativas primordiales.[41] Las segundas células, mucho menores, también se observan junto a la membrana basal y se caracterizan por núcleos que presentan gránulos toscos de cromatina. Estas células proliferan activamente y se llaman *células de sostén*.[42] Después del nacimiento, dejan de dividirse y se convierten en *células de Sertoli (células sustentaculares)* características, de tipo no espermatógeno y que provienen del epitelio superficial (fig. 1-11, *C*).

En fecha reciente, se comprobó que algunas células germinativas primordiales mueren durante el desarrollo, y que otras se convierten en espermatogonios y ulteriormente producirán espermatozoos.[41]

En el desarrollo posnatal, los cordones sexuales se tornan huecos y se llaman *conductillos* o *tubos seminíferos*. Los espermatogonios situados cerca de la membrana basal del tubo comienzan a dividirse y producen nuevos espermatogonios (los llamados espermatogonios de tipo A, que incluyen las células madre) o espermatogonios más diferenciados de tipo B que se convierten en *espermatocitos primarios* (figs. 1-11 y 1-12).[43-46] Los espermatocitos primarios poseen núcleo esférico, con gránulos finos de cromatina que flotan libremente en el nucleoplasma o están unidos a la membrana nuclear. Los espermatocitos primarios comienzan la profase de la primera división meiótica (fig. 1-12), y al igual que ocurre con los oocitos primarios, pasan por los periodos de leptoteno, cigoteno y paquiteno, cada uno de los cuales se caracteriza por configuración especial de los cromosomas (fig. 1-12). Terminada la profase duradera, las células pasan por los periodos de metafase, anafase y telofase, y producen dos *espermatocitos secundarios* (fig. 1-5, *B*). Estas células tienen duración muy breve como tales y presentan

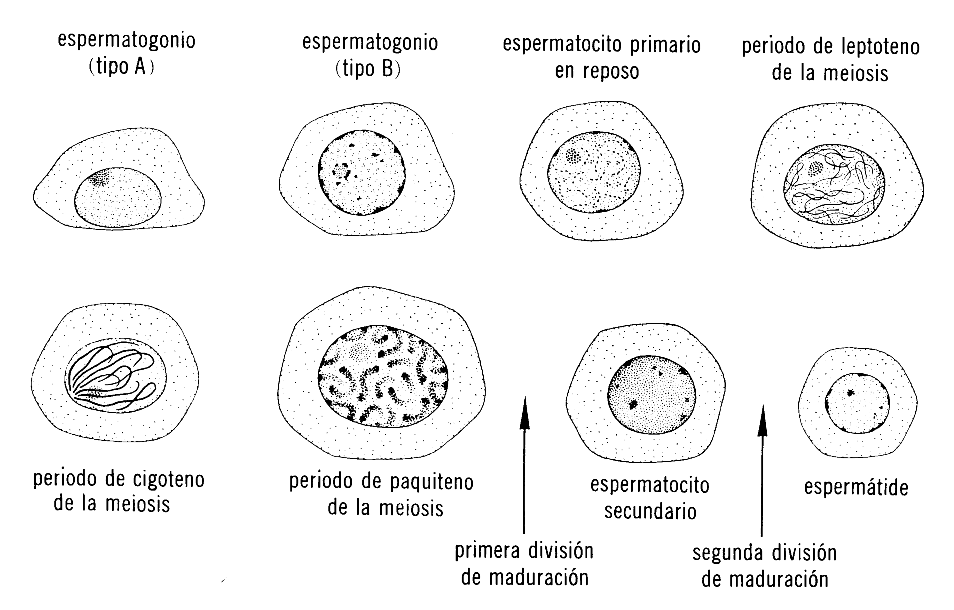


FIG. 1-12. *Esquema de la espermatogénesis humana. Adviértanse los periodos de leptoteno, cigoteno y paquiteno durante la profase de la primera división meiótica. (Según Clermont.)*

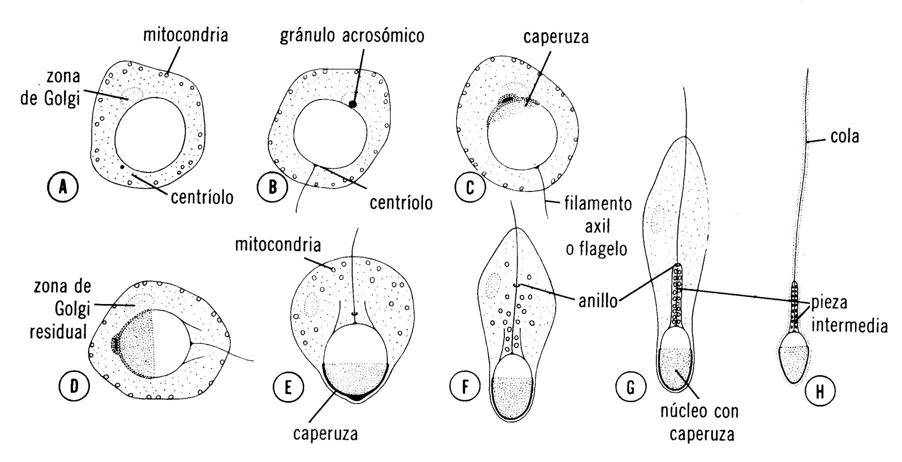


FIG. 1-13. *Esquema de las etapas sucesivas de la transformación de la espermátide humana en espermatozoo. (Según Clermont y Leblond.)*

inmediatamente la *segunda división de maduración,* la cual origina células llamadas *espermátides* (figs. 1-11 y 1-12). A consecuencia de las divisiones de maduración, cada espermatocito primario origina cuatro espermátides, cada una de las cuales posee la mitad del número de cromosomas que se advierte en el espermatocito primario.

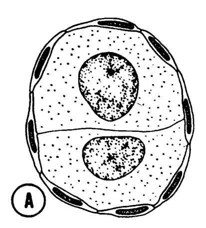
Espermiogénesis

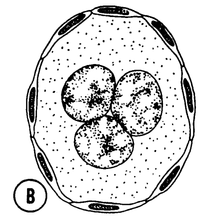
En cuanto se han formado las espermátides, presentan una serie de modificaciones notables que culminan en la producción de espermatozoos. En etapa inicial, la espermátide tiene núcleo redondo, zona de Golgi claramente visible y abundante mitocondria (fig. 1-13, *A*). El primer cambio apreciable ocurre en la zona de Golgi, donde se advierte un área que se tiñe intensamente, el *gránulo acrosómico* (fig. 1-13, *B*).[47] Este gránulo ulteriormente origina una membrana delgada que se extiende sobre la superficie del núcleo y forma la llamada *caperuza* o *capuchón* (fig. 1-13, *C*). Con el tiempo, el capuchón se extiende sobre la mitad de la superficie nuclear, y la porción restante de la zona de Golgi se desplaza hacia el lado opuesto de la célula (fig. 1-13, *D, E, F*).[48]

Mientras ocurre lo anterior, los centríolos emigran hacia el polo del núcleo opuesto a la caperuza y originan el *flagelo* o *filamento axil,* que ulteriormente formará el cuerpo y la cola del espermatozoo. El núcleo, desplazado dentro del citoplasma, experimenta condensación y adopta forma algo aplanada y alargada (fig. 1-13, *E, F*).

La mitocondria simultáneamente se desplaza hacia el flagelo, donde se dispone a manera de collar alrededor del filamento (fig. 1-13, *F, G, H*). En la porción distal, el collar de mitocondria está unido por una estructura semejante a anillo. La parte del flagelo cubierta por la mitocondria se llama *pieza intermedia.* Al final de la espermiogénesis, el citoplasma no utilizado en la formación del espermatozoo es expulsado y por último se disgrega.

Los espermatozoos completamente formados llegan a la luz de los conductillos seminíferos, donde son empujados hacia el epidídimo, posi-





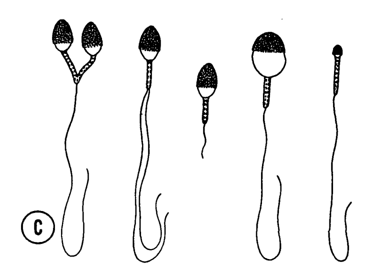


FIG. 1-14. *Dibujos de células germinativas anormales femeninas y masculinas.* A, *Folículo primario con dos oocitos.* B, *Oocito trinucleado.* C, *Varios tipos de espermatozoos anormales.*

blemente por acción de los elementos contráctiles en la pared de los tubos seminíferos.[49] Aunque en etapa inicial son poco móviles, los espermatozoos alcanzan movilidad completa en el epidídimo.[50]

Gametos anormales

En el hombre, al igual que en la mayor parte de los mamíferos, de cuando en cuando un folículo ovárico posee dos o tres oocitos primarios netamente apreciables (fig. 1-14, *A*).[51] Aunque estos oocitos pueden producir embarazos gemelares o triples, suelen degenerar antes de llegar a la madurez. En casos poco frecuentes, un oocito primario posee dos núcleos, incluso tres (fig. 1-14, *B*). Sin embargo, estos oocitos binucleados o trinucleados mueren antes de llegar a la madurez.

A diferencia de los oocitos atípicos, son frecuentes los espermatozoos anormales; la anomalía puede ser de la cabeza al igual que de la cola; los hay gigantes o enanos; en ocasiones están unidos (fig. 1-14, *C*).[52] Algunos datos sugieren que 10 por 100 de los espermatozoos pueden ser anormales sin que ello disminuya la fecundidad. Sin embargo, cuando hay anomalías en 25 por 100, o más, la fecundidad suele estar disminuida.

Bibliografía

1. YUNIS, J. J. *Human Chromosome Methodology*. Academic Press, New York, 1965.
2. TURPIN, R., AND LEJEUNE, J. *Les Chromosomes Humains*. Gauthier-Villars, Paris, 1965.
3. TIJO, J. H., AND LEVAN, A. A chromosome number in man. Hereditas, **42:** 1, 1956.
4. FORD, C. E., AND HAMERTON, J. L. The chromosomes in man. Nature, **178:** 1020, 1956.
5. PATAU, K. The identification of individual chromosomes, especially in man. Amer. J. Hum. Genet., **12:** 250, 1960.
6. Denver Conference. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes, Lancet, **1:** 1063, 1960
7. MAZIA, D. Mitosis and the physiology of cell division. In *The Cell*, edited by J. Brachet and A. E. Mirsky, Vol. 3, p. 80. Academic Press, New York, 1961.

8. CAIRNS, J. The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradiography. J. Molec. Biol., **6:** 208, 1963.
9. WATSON, J. D., AND CRICK, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acids. Nature, **171:** 737, 1953.
10. SWANSON, C. P. *Cytology and Cytogenetics*. Macmillan, New York, 1958.
11. RHOADES, M. M. Meiosis. In *The Cell*, edited by J. Brachet and A. E. Mirsky, p. 1. Academic Press, New York, 1961.
12. EVANS, E. P., BRECKTON, G., AND FORD, C. E. An air-drying method for meiotic preparations from mammalian testes. Cytogenetics (Basel), **3:** 209, 1964.
13. WESTERGAARD, M. Studies on the mechanism of crossing over. I. Theoretical considerations. Comp. Rend. Trav. Lab. Carlsberg, **34:** 359, 1964.
14. WHITEHOUSE, H. L. K. *Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity.* Arnold, London, 1965.
15. WITSCHI, E. Migration of the germ cells of the human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib. Embryol., **32:** 67, 1948.
16. MCKAY, D. G., HERTIG, A. T., ADAMS, E. C., AND DANZIGER, S. Histochemical observations on the germ cells of human embryos. Anat. Rec., **117:** 201, 1953.
17. MCKAY, D. G., ADAMS, E. C., AND HERTIG, A. T. Danziger's histochemical horizons in human embryos. I. 5 mm. embryos, Streeter Horizon XIII. Anat. Rec., **122:** 125, 1955.
18. BLANDAU, R. H., WHITE, B. J., AND RUMERY, R. E. Observations on the movements of the living primordial germ cells in the mouse. Fertil. and Steril., **14:** 482, 1963.
19. PINKERTON, H. M., MCKAY, D. G., ADAMS, E. C., AND HERTIG, A. T. Development of the human ovary—a study using histochemical techniques. Obstet. and Gynec., **18:** 152, 1961.
20. FRANCHI, L. L., MANDL, A. M., AND ZUCKERMAN, S. The development of the ovary and the process of oogenesis. In *The Ovary*, edited by S. Zuckerman, A. M. Mandl, and P. Eckstein. Academic Press, New York, 1962.
21. EVERETT, N. B. Observational and experimental evidences relating to the origin and differentiation of the definitive germ cells in mice. J. Exp. Zool., **92:** 49, 1943.
22. CHIQUOINE, A. D. The identification, origin and migration of the primordial germ cells in the mouse embryo. Anat. Rec., **118:** 135, 1954.
23. MINTZ, B., AND RUSSELL, E. S. Gene induced embryological modifications of primordial germ cells in the mouse. J. Exp. Zool., **134:** 207, 1957.
24. MINTZ, B. Embryological development of primordial germ cells in the mouse: influence of a new mutation, $W\gamma^1$. J. Embryol. Exp. Morph., **5:** 396, 1957.
25. MINTZ, B. Embryological phases of mammalian gametogenesis. J. Cell. Comp. Physiol., **56:** 31, 1960.
26. BAKER, G. T. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc. Royal Soc., B., **158:** 417, 1963.
27. OHNO, S., MAKINO, S., KAPLAN, W. D., AND KINOSITA, R. Female germ cells in man. Exp. Cell Res., **24:** 106, 1961.
28. OHNO, S., KLINGER, H. P., AND ATKIN, N. B. Human oogenesis. Cytogenetics, **1:** 42, 1962.
29. OHNO, S., AND SMITH, J. B. Role of fetal follicular cells in meiosis of mammalian oocytes. Cytogenetics, **3:** 324, 1964.
30. MANOTAYA, T., AND POTTER, E. L. Oocytes in prophase of meiosis from squash preparations of human fetal ovaries. Fert. and Steril., **14:** 378, 1963.
31. BLOCK, E. A quantitative morphological investigation of the follicular system in newborn female infants. Acta Anat., **17:** 201, 1953.
32. CHIQUOINE, A. D. The development of the zona pellucida of the mammalian ovum. Am. J. Anat., **106:** 149, 1960.
33. ODOR, D. L. Amer. J. Anat., **16:** 493, 1965.

34. WEAKLEY, B. S. Electron microscopy of the oocyte and granulosa cells in the developing ovarian follicles of the golden hamster (Mesocricetus auratus). J. Anat., **100:** 503, 1966.
35. SHETTLES, L. G. The nourishment of the human ovum. Bull. Sloane Hosp. Women, **4:** 34, 1958.
36. SHETTLES, L. G. *Ovum Humanum*. Urban and Schwarzenberg, Munich and Berlin, 1960.
37. ALLEN, E., *et al.* Human tubal ova; related early corpora lutea and uterine tubes. Contrib. Embryol., **22:** 45, 1930.
38. EDWARDS, R. G. Meiosis in ovarian oocytes of adult mammals. Nature (London), **196:** 446, 1962.
39. EDWARDS, R. G. Cleavage of 1 and 2 celled rabbit eggs in vitro after removal of zona pellucida. J. Reprod. Fertil., **7:** 153, 1964.
40. CLERMONT, Y., AND HUCKINS, C. Microscopic anatomy of the sex glands and seminiferous tubules in growing and adult male albino rats. Amer. J. Anat., **108:** 79, 1961.
41. CLERMONT, Y., AND PEREY, B. Quantitative study of the cell population of the seminiferous tubules in immature rats. Amer. J. Anat., **100:** 241, 1957.
42. MANCINI, R. E., NARBAITZ R., AND LAVIERI, J. S. Origin and development of the germinative epithelium and Sertoli cells in the human testis; cytological, cytochemical and quantitative study. Anat. Rec., **136:** 477, 1960.
43. CLERMONT, Y., AND LEBLOND, C. P. Renewal of spermatogonia in the rat. Amer. J. Anat., **93:** 475, 1953.
44. CLERMONT, Y., AND LEBLOND, C. P. Differentiation and renewal of spermatogonia in the monkey. Amer. J. Anat., **104:** 237, 1959.
45. OAKBERG, E. F. Degeneration of spermatogonia of the mouse following exposure to x-rays, and stages in the mitotic cycle at which cell death occurs. J. Morph., **97:** 39, 1955.
46. OAKBERG, E. F. A description of spermiogenesis in the mouse and its use in analysis of the cycle of the seminiferous epithelium and germ cell renewal. Amer. J. Anat., **99:** 391, 1956.
47. LEBLOND, C. P. Spermiogenesis of rat, mouse, hamster, and guinea pig as revealed by the "periodic acid-fuchsin sulfurous acid" technique. Amer. J. Anat., **90:** 167, 1952.
48. CLERMONT, Y., AND LEBLOND, C. P. Spermiogenesis of man, monkey, ram and other mammals as shown by periodic acid-Schiff technique. Amer. J. Anat., **96:** 229, 1955.
49. CLERMONT, Y. Contractile elements in the limiting membrane of the seminiferous tubules. Exp. Cell Res., **15:** 438, 1958.
50. BLANDAU, R. H., AND RUMERY, R. E. Fertilizing capacity of rat spermatozoa recovered from various segments of the epididymis. Anat. Rec., **139:** 209, 1961.
51. HAMILTON, W. J. Phases of maturation and fertilization in human ova. J. Anat., **78:** 1, 1944.
52. HOTCHKISS, R. S. *Fertility in Men*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1944.

CAPITULO 2

De la ovulación a la nidación (primera semana de desarrollo)

DESARROLLO NORMAL

* **OVULACION Y CICLO OVARICO:** *cuerpo atrésico; cuerpo amarillo; inhibición de la ovulación*
* **FECUNDACION**
* **SEGMENTACION:** *formación de mórula*
* **FORMACION DE BLASTOCISTO:** *embrioblasto, trofoblasto y blastocele*
* **UTERO EN LA EPOCA DE LA NIDACION**

DESARROLLO ANORMAL

* **ALTERNATIVAS DE LA FECUNDACION NORMAL**
* **CIGOTOS ANORMALES**
* **SITIOS ANORMALES DE NIDACION**

Desarrollo normal

Ovulación y ciclo ovárico

En los días inmediatos anteriores a la ovulación, el folículo de de Graaf aumenta rápidamente de volumen y alcanza diámetro de 15 mm; ocurrido lo anterior, la superficie del ovario comienza a presentar un abultamiento local, en cuyo vértice aparece una mancha avascular, el llamado *estigma*. A causa del debilitamiento local de la superficie ovárica, escapa líquido folicular por el estigma que se abre gradualmente. En etapa ulterior, al escapar más líquido, se libera la tensión en el folículo y el oocito, rodeado de las células del cumulus oophorus, se desprende y es expulsado del ovario.[1-4] En el momento en que el oocito con las células del cumulus oophorus se expulsa del ovario —*ovulación*— el oocito comienza la segunda división meiótica (fig. 2-1, *A*).

La expulsión periódica de un oocito y la maduración regular de un grupo de folículos primordiales son los cambios cíclicos del ovario que reciben el nombre de *ciclo ovárico*. La ovulación ocurre una vez en

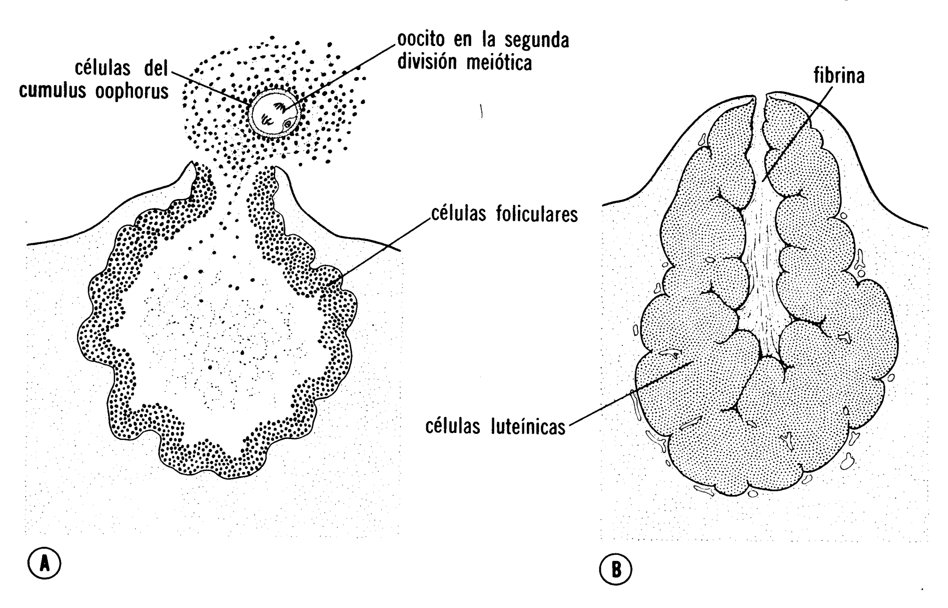


Fig. 2-1. A, *Ovulación. El oocito, que está experimentando la segunda división meiótica, es expulsado del ovario, simultáneamente con abundantes células del disco prolígero o cumulus oophorus. Las células foliculares restantes dentro del folículo se convierten por diferenciación en células luteínicas.* B, *Cuerpo amarillo; adviértase la acumulación masiva de células luteínicas; el resto de la cavidad del folículo está ocupado en esta etapa por fibrina.*

cada ciclo, aproximadamente 14 días ± 1 día antes de comenzar el siguiente periodo menstrual.[5, 6] Aunque el lapso entre la ovulación y la menstruación ulterior es constante, varía mucho el intervalo que separa la ovulación y la menstruación precedente, lo cual depende del tiempo que necesita el folículo para madurar.

Al comenzar cada ciclo ovárico se inician el crecimiento y la maduración de cierto número de folículos primarios; sin embargo, sólo uno de ellos llega a la madurez completa y se expulsa un oocito; los demás degeneran y se tornan atrésicos. En el siguiente ciclo, comienza a crecer otro grupo de folículos y sólo uno llega a la madurez. En consecuencia, la mayor parte de los folículos degeneran sin llegar a la madurez completa. Cuando un folículo se torna atrésico, el oocito y las células foliculares circundantes degeneran y son substituidos por tejido conectivo, lo cual forma el *cuerpo atrésico.*

Ocurrida la ovulación, las células foliculares restantes en la pared de la cavidad que se abrió se vascularizan y tornan poliédricas. Ulteriormente aparece pigmento amarillo y se convierten en *células luteínicas* (fig. 2-1, *B*). Estas células forman el *cuerpo lúteo* o *cuerpo amarillo,* y secretan *progesterona.* Esta hormona, actuando aunadamente con los estrógenos elaborados por las células tecales y el tejido ovárico adyacente, hace que la mucosa uterina alcance la *fase progestacional* o *secretoria* (fig. 2-6).

Poco antes de la ovulación, las franjas de las trompas de Falopio comienzan a cubrir la superficie del ovario, y el oviducto mismo inicia

contracciones rítmicas. Se considera que el oocito, rodeado por las células del cumulus oophorus, es llevado hacia la trompa por los movimientos de vaivén de las franjas y por los movimientos de los cilios del revestimiento epitelial.[7-9] Una vez en la trompa, el oocito se separa de las células del disco prolígero. En etapa inicial se consideró que estas células eran dispersadas por la acción de los cilios del revestimiento epitelial de la trompa, pero la cinematografía con intervalos comprobó que pierden el contacto con el oocito al apartar sus prolongaciones citoplásmicas de la zona pelúcida.[10] En medios artificiales, las células del cumulus se dispersan de manera análoga que in vivo.

Cuando el oocito se encuentra en la trompa de Falopio, es impulsado hacia la cavidad del útero por contracciones de la pared muscular tubaria.[11, 12] La rapidez del transporte es modificada en cierta medida por el estado endocrino durante la ovulación y después de la misma, pero en la mujer el oocito fecundado llega al interior del útero en tres o cuatro días, aproximadamente.[9, 13]

Si no ocurre fecundación, el cuerpo amarillo alcanza desarrollo máximo nueve días después de la ovulación, aproximadamente; se reconoce fácilmente como una protuberancia amarillenta en la superficie del ovario.[14] En etapa ulterior, el cuerpo amarillo disminuye de volumen por degeneración de las células luteínicas y se forma una masa de tejido cicatrizal fibroso, llamada *corpus albicans*. De manera simultánea, disminuye la producción de progesterona, lo cual desencadena la hemorragia menstrual (fig. 2-6).

En caso de ocurrir fecundación del oocito, el cigoto en desarrollo secreta una hormona gonadotrópica que impide la degeneración del cuerpo amarillo, el cual sigue creciendo y forma el *cuerpo lúteo de la gestación (gravídico)*. Para el final del tercer mes, esta estructura puede alcanzar de 33 por 100 a 50 por 100 del volumen del ovario. Las células luteínicas siguen secretando progesterona hasta el final del cuarto mes, y después presentan regresión lenta. La extirpación del cuerpo amarillo de la gestación antes del cuarto mes suele motivar aborto.[15]

El estudio cabal de la relación entre la hipófisis y los ovarios en fecha reciente permitió descubrir que puede inhibirse la ovulación por tratamiento con compuestos progestacionales.[16, 17] Este dato motivó el uso de anticoncepcionales por vía bucal. Una progestina, la 19-nortesterona, administrada desde el día 5 hasta el día 25 del ciclo menstrual, inhibe la ovulación en casi 100 por 100 de los casos.[18] La mayor parte de los preparados antiovulatorios de uso actual (Enovid, Ortho-Novum) poseen pequeña cantidad de estrógeno (alrededor de 0.1 mg de Mestranol), además de un compuesto progestínico.[19] Aunque ambas hormonas pueden impedir la ovulación, se considera que el componente estrógeno inhibe la ovulación, y que la progestina asegura la hemorragia menstrual normal al suspender el preparado en el vigésimo quinto día del ciclo. Observaciones preliminares indican que la maduración de los folículos presenta inhibición completa.

Fecundación

La fecundación, el fenómeno por virtud del cual se fusionan los gametos femenino y masculino, ocurre en la región de la ampolla de la trompa de Falopio;[20] se sugiere que en algunos mamíferos el oocito y los espermatozoos se atraen mutuamente por influencias químicas, pero

no hay pruebas firmes al respecto.[21, 22] Estudios in vitro comprueban que los espermatozoos humanos, aunque se muevan cerca del oocito, pueden pasar a su lado sin que ocurra atracción manifiesta.[23]

De los 200 a 300 millones de espermatozoos depositados en el aparato genital femenino, sólo se necesita uno para la fecundación; se supone que los demás ayudan al espermatozoo fecundante al dispersar las células de la corona radiante por virtud de que producen una enzima, la *hialuronidasa*. Sin embargo, considerando que tratar a los espermatozoos con inhibidores de la hialuronidasa no anula la capacidad fecundante de los mismos, es discutible la validez de esta acción enzimática.[24, 25] Cuando el espermatozoo toca la zona pelúcida que rodea al oocito, se une firmemente y comienza a introducirse en la misma con ayuda de una enzima que guarda relación con la cabeza del espermatozoo (fig. 2-2, *A, B*).[26]

Cuando el espermatozoo comienza a introducirse en el oocito, su membrana plasmática se fusiona con la del segundo, y queda fuera, sobre

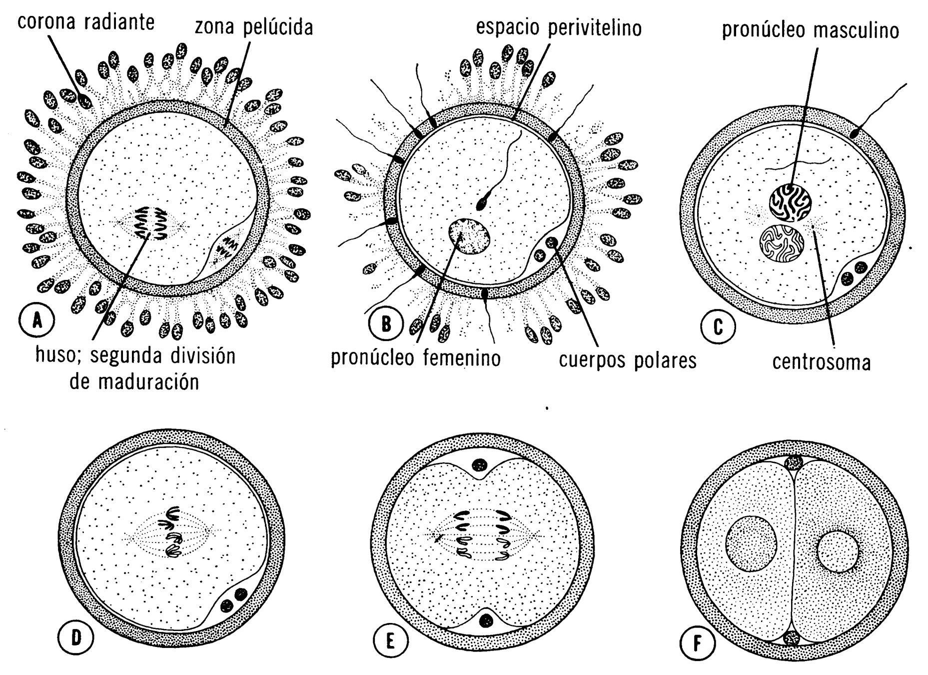


FIG. 2-2. A, *Esquema del oocito inmediatamente después de la ovulación, en el cual se muestran el huso de la segunda división meiótica, la zona pelúcida y las células del cumulus oophorus que forman la corona radiante. (Según Hamilton, con modificaciones.)* B, *Un espermatozoo ha entrado en el oocito, el cual ha terminado la segunda división meiótica y expulsado el segundo cuerpo polar. Los cromosomas del oocito están dispuestos en un núcleo vesicular, el pronúcleo femenino. Las células de la corona radiante se han desprendido en parte, y se advierte la cabeza de varios espermatozoos hundida en la zona pelúcida.* C, *Periodo de pronúcleos femenino y masculino; adviértanse los dos centrosomas, que provienen del centríolo anterior del espermatozoo.* D *y E, Los cromosomas se disponen sobre el huso, se hienden longitudinalmente y se desplazan a polos opuestos.* F, *Periodo de dos células; difiere el tamaño del núcleo de las blastómeras.*

la superficie del oocito.[27] En el ser humano, la cabeza y la cola entran en el oocito (fig. 2-2, *B*). Se han observado otros espermatozoos incluidos en la zona pelúcida, pero sólo uno parece ser capaz de introducirse en el oocito propiamente dicho (fig. 2-2, *B*).[28] La permeabilidad de la zona pelúcida se modifica inmediatamente después de entrar el primer espermatozoo; este cambio, la *reacción de zona,* probablemente sea suscitado por contacto de la cabeza del espermatozoo con la superficie del oocito, que produce liberación de una substancia que modifica las propiedades de la zona pelúcida.[29]

En cuanto el espermatozoo entra en el oocito, éste termina su segunda división de maduración y los cromosomas (22 más X) se disponen en un núcleo vesicular llamado *pronúcleo femenino* (fig. 2-2, *B*).[30] El ooplasma se contrae y se advierte el *espacio perivitelino* entre el oocito y la zona pelúcida.

Mientras tanto, el espermatozoo adelanta hasta situarse adyacente al pronúcleo femenino; el núcleo del espermatozoo aumenta de volumen y forma el *pronúcleo masculino* (fig. 2-2, *C*), idéntico morfológicamente al pronúcleo femenino.[31] La cola se desprende de la cabeza y experimenta degeneración. No se ha dilucidado el origen de los *centríolos,* pero se considera que provienen del centríolo anterior del espermatozoo (fig. 2-2, *C*).[32]

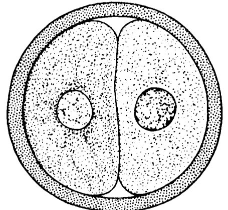
Antes que ocurra fusión de los pronúcleos masculino y femenino, cada uno de ellos duplica el DNA.[33] Inmediatamente después, los cromosomas se organizan en el huso, y los 23 cromosomas maternos y los 23 paternos se hienden longitudinalmente por el centrómero, al igual que ocurre en la división mitótica normal. Las mitades resultantes se separan al azar y se desplazan hacia los polos opuestos, lo cual brinda a cada célula del cigoto el número normal de cromosomas y la cantidad normal de DNA (2n) (fig. 2-2, *D, E*). Cuando los cromosomas se desplazan hacia los polos opuestos, aparece un surco profundo en la superficie de la célula, que gradualmente divide al citoplasma en dos porciones (fig. 2-2, *F*).

Los resultados principales de la fecundación son estos: 1) restablecer el número diploide de cromosomas, y 2) regir el sexo del nuevo individuo (ver capítulo 1).

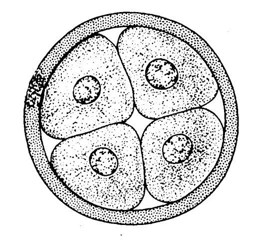
Segmentación

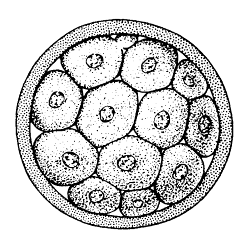
Cuando el cigoto ha llegado al periodo bicelular, experimenta una serie de divisiones mitóticas que aumentan rápidamente el número de células; estas células, que se tornan más pequeñas con cada división de segmentación, se llaman *blastómeras* (fig. 2-3). Después de cierto número de divisiones el cigoto guarda semejanza con una mora y se llama *mórula.*

Se conocen pocos periodos de la segmentación humana. Hertig y colaboradores obtuvieron de la trompa de Falopio un cigoto humano en etapa de dos células, con dos cuerpos polares y zona pelúcida (fig. 2-2, *F*).[34] Se desconoce la edad, pero experimentos in vitro han comprobado que el cigoto humano alcanza el periodo de dos células 30 horas después de la fecundación, aproximadamente.[23] Ello parece concordar con la etapa correspondiente en el mono, un embrión del cual se extrajo de la trompa de Falopio 29 y media horas después de la ovulación.[35] En esta etapa, una célula suele ser más voluminosa y probablemente









periodo de dos células periodo de cuatro células mórula

Fig. 2-3. *Esquema del desarrollo del cigoto desde el periodo de dos células hasta el de mórula avanzada. La fase bicelular ocurre unas 30 horas después de la fecundación; el periodo de cuatro células a las 40 horas, aproximadamente; la etapa de 12 y de 16 células a los tres días, aproximadamente, y la fase avanzada de mórula corresponde a los cuatro días. Durante este periodo, las blastómeras están rodeadas por la zona pelúcida, que desaparece cuando el cigoto está listo para nidación hacia el final del cuarto día.*

se divida primero, lo que resulta en una etapa de tres células; ulteriormente se divide la célula pequeña y entonces el cigoto consiste en dos células grandes y dos pequeñas (fig. 2-3). In vitro, la etapa de cuatro células se alcanza en término de 40 a 50 horas de la fecundación.[23]

Conforme progresa la segmentación, el cigoto desciende por la trompa de Falopio y, al alcanzar el periodo de 12 a 16 células, consiste en un grupo de células centrales, la *masa celular interna,* y una capa circundante, la *masa celular externa.* Aunque en esta etapa de desarrollo todas las células de la mórula tienen aspecto semejante, fundándose en estudios de desarrollo ulterior se ha comprobado que la masa celular interna origina los tejidos del embrión propiamente dicho, y que la masa celular externa forma el *trofoblasto,* que ulteriormente se convertirá en *placenta.* Se considera que la mórula llega a la cavidad del útero cuando tiene de 12 a 16 células; in vitro, se alcanza este periodo 60 horas, aproximadamente, después de la fecundación; en realidad, de la cavidad uterina humana se ha obtenido una mórula de 12 células, de tres días de edad.[36]

Formación del blastocisto

Aproximadamente en la etapa en que la mórula entra en la cavidad del útero, comienza a introducirse líquido por la zona pelúcida hacia los espacios intercelulares de la masa interna; gradualmente los espacios intercelulares confluyen y, por último, se forma una cavidad, el *blastocele* (fig. 2-4, *A*). En esta etapa, la zona pelúcida desaparece rápidamente y el cigoto se llama *blastocisto.* Las células de la masa interna, en esta fase llamada *embrioblasto,* están situadas en un polo, y las de la masa celular externa, o *trofoblasto,* se aplanan y forman la pared epitelial del blastocisto (fig. 2-4, *A*). Las células del blastocisto difieren notablemente de las observadas en los primeros periodos de segmentación; sin embargo, las diferencias entre las células de trofoblasto y de embrioblasto son secundarias.[37]

De la cavidad uterina se han obtenido dos blastocistos humanos constituidos por 58 y 107 células, cuya edad se estimó en cuatro y cuatro y medio días, respectivamente.[36] In vitro, se ha observado blastocisto

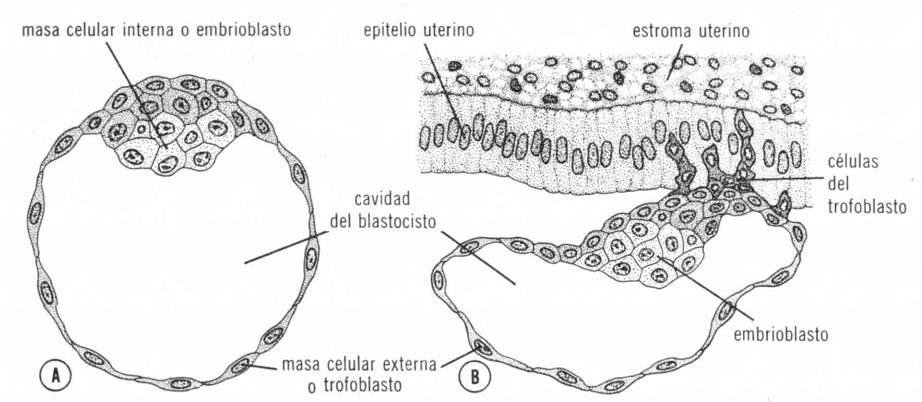


FIG. 2-4. A, *Esquema del corte de un blastocisto humano obtenido de la cavidad uterina a los cuatro y medio días, aproximadamente. Las células pálidas corresponden a la masa interna o embrioblasto, y las obscuras a la masa celular externa o trofoblasto. (Tomado, con modificaciones, de Hertig y Rock.)* B, *Esquema de un corte de blastocisto de macaco en el noveno día de desarrollo. Las células del trofoblasto, situadas en el polo embrionario del blastocisto, comienzan a introducirse en la mucosa uterina. (Tomado, con modificaciones, de Wislocki y Streeter.) El blastocisto humano probablemente comience a introducirse en la mucosa del útero para el quinto o sexto días de desarrollo.*

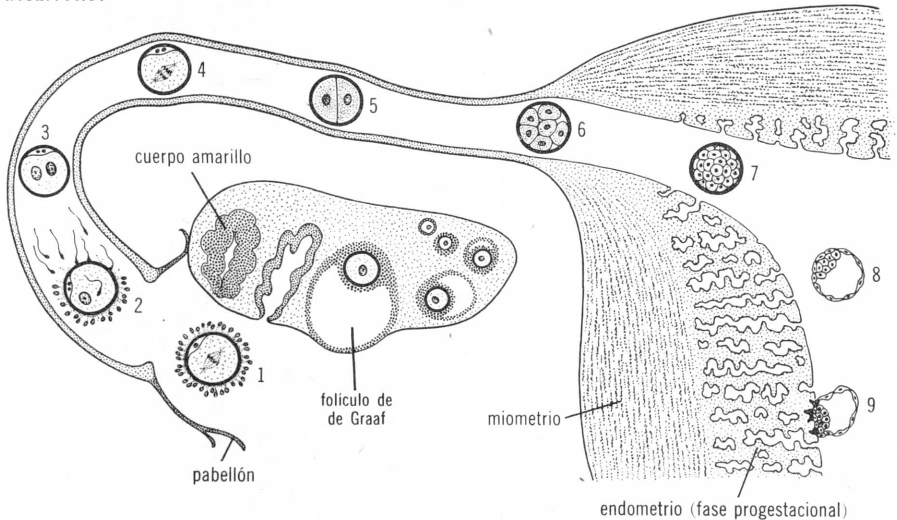


FIG. 2-5. *Esquema de los fenómenos que ocurren en la primera semana del desarrollo humano. 1) Oocito inmediatamente después de la ovulación. 2) Fecundación, que ocurre aproximadamente 12 a 24 horas después de la ovulación. 3) Periodo de pronúcleos masculino y femenino. 4) Huso de la primera división mitótica. 5) Periodo bicelular (aproximadamente 30 horas de edad). 6) Mórula que posee 12 a 16 blastómeras (edad aproximada, tres días). 7) Periodo avanzado de mórula al llegar a la cavidad uterina (aproximadamente cuatro días de edad). 8) Periodo temprano de blastocisto (edad aproximada, cuatro y medio días); ha desaparecido la zona pelúcida. 9) Etapa incipiente de nidación o implantación (blastocisto de seis días de edad, aproximadamente). En el ovario se aprecia la evolución del folículo primario que se convierte en folículo de de Graaf y en cuerpo amarillo. El endometrio del esquema corresponde a la etapa progestacional.*

en etapa bastante avanzada aproximadamente 100 a 140 horas después de la fecundación. El blastocisto de 107 células poseía un embrioblasto con ocho células voluminosas vacuoladas; las 99 restantes pertenecían al trofoblasto; de estas últimas, 69 formaban la pared del blastocele y 30 estaban agrupadas sobre el embrioblasto. Aunque en el ser humano no se ha observado la fijación inicial entre el blastocisto y la mucosa uterina, lo más probable es que ocurra entre cinco y medio y seis días después de la ovulación.[36] Se considera que la implantación o nidación es semejante a la observada en el macaco, en el cual comienza nueve días después de la ovulación.[38] En esta etapa, las células trofoblásticas sobre el polo del embrioblasto comienzan a introducirse entre las células epiteliales de la mucosa uterina (fig. 2-4, *B*). Cabe que la penetración y la erosión ulterior de las células epiteliales de la mucosa resulten de enzimas proteolíticas producidas por el trofoblasto. Sin embargo, la mucosa uterina facilita la acción trofoblástica del blastocisto, de manera que la implantación es resultado de acción mutua.[39] Para el final de la primera semana de desarrollo, el cigoto humano ha pasado por las etapas de mórula y blastocisto y ha comenzado la nidación en la mucosa uterina (fig. 2-5).

Utero en la etapa de nidación

Al ocurrir la nidación la mucosa del útero se encuentra en fase *secretoria* o *progestacional* (fig. 2-6), la cual depende de la acción de la progesterona, hormona elaborada por el cuerpo amarillo. Las primeras manifestaciones de acción de la progesterona se identifican dos o tres

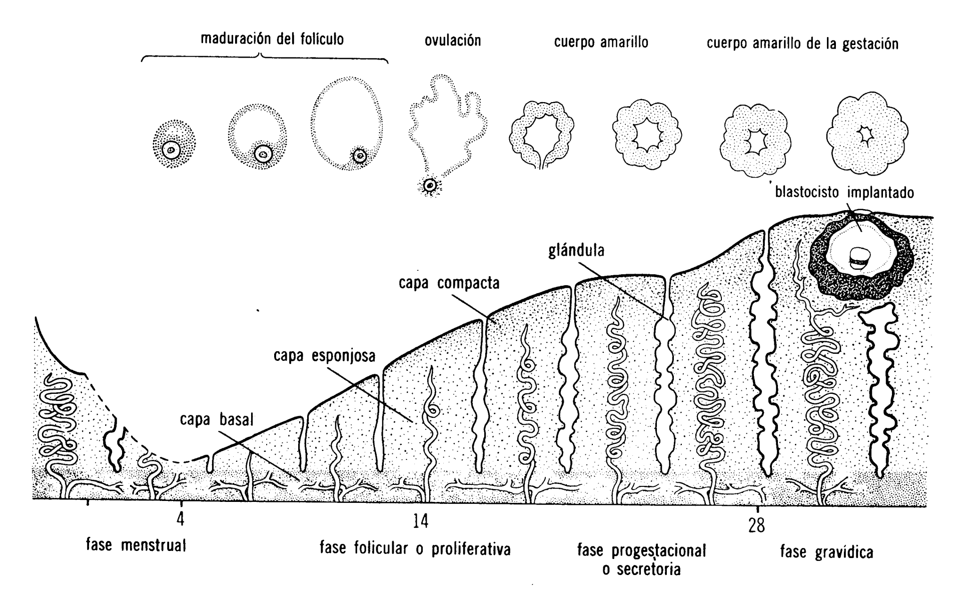


FIG. 2-6. *Esquema de los cambios que ocurren en la mucosa uterina, comparados con las modificaciones del ovario. Adviértase que la nidación del blastocisto hizo que se formara cuerpo amarillo de la gestación. La actividad secretoria del endometrio aumenta gradualmente a causa de la abundante progesterona elaborada por el cuerpo amarillo de la gestación.*

días después de la ovulación, etapa en la cual las glándulas y las arterias uterinas se hacen tortuosas, al tiempo que el estroma se torna suculento. A causa de estos cambios, se identifican tres capas: *capa compacta* superficial, *capa esponjosa* intermedia y *capa basal* delgada (fig. 2-6).

Si el oocito es fecundado, las glándulas del endometrio presentan actividad secretoria cada vez mayor y vierten hacia los conductos glandulares sus productos, que incluyen mucina y glucógeno. Las arterias que se distribuyen en las capas esponjosa y compacta se hacen tortuosas y forman un lecho capilar denso inmediatamente subyacente al epitelio uterino. El endometrio se torna muy edematoso y suele tener color pálido. La mucosa uterina está lista para recibir al blastocisto. En casos normales, el blastocisto humano se implanta en el endometrio en las paredes posterior o anterior del cuerpo del útero, donde se fija entre los orificios de las glándulas endometriales y, a veces, en el orificio de uno de los conductos glandulares.

De no ocurrir fecundación, vénulas y espacios sinusoidales experimentan empacamiento gradual por células sanguíneas; en la fase que precede inmediatamente a la menstruación se advierte diapédesis de leucocitos y eritrocitos hacia el estroma. Al comenzar la *fase menstrual,* probablemente como resultado de la constricción pasajera de las arterias espirales, escapa sangre de las arterias superficiales y se desprenden pequeños fragmentos de estroma y glándulas.[40] En los tres o cuatro días siguientes, se expulsan del útero las capas compacta y esponjosa y sólo se conserva la capa basal del endometrio; esta capa, que es regada por sus propias arterias, llamadas *arterias basales,* actúa como base de regeneración para que se reconstruyan glándulas y arterias en la *fase proliferativa.*

Desarrollo anormal

Alternativas de la fecundación normal

Un gameto femenino no puede producir embrión sin participación de un gameto masculino. Sin embargo, en ocasiones el oocito experimenta activación sin que se introduzca un espermatozoo, y puede comenzar a desarrollarse. Esta forma de reproducción se llama *partenogénesis.* Se ha producido desarrollo partenogenético incipiente de oocitos de mamíferos valiéndose de enfriamiento, aplicación local de calor, hipertermia y otros métodos.[41-43] Sin embargo, no hay informe de que haya nacido un producto viable por cualquiera de estos métodos. En ocasiones se descubren en el ovario oocitos en segmentación, y pudieran convertirse en teratomas ováricos.[44]

Cigotos anormales

Diversos autores han descrito cigotos anormales en el periodo de prenidación o preimplantación.[23, 28] De los ocho cigotos que obtuvieron Hertig y colaboradores de la trompa de Falopio, cuatro eran normales y los restantes anormales.[36] Los cigotos anormales, cuya edad varió entre tres y cinco días, presentaron blastómeras multinucleadas y grado variable de degeneración celular. Aunque es discutible que alguno de

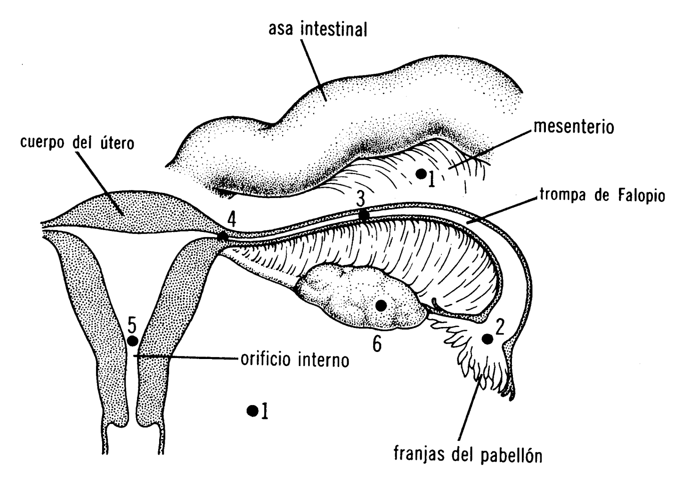


FIG. 2-7. *Sitios anormales de implantación del blastocisto. 1) Nidación en la cavidad abdominal. El huevo suele implantarse en el fondo de saco de Douglas, pero puede presentar nidación en cualquier sitio revestido de peritoneo. 2) Implantación en la región ampular de la trompa de Falopio. 3) Implantación tubaria. 4) Implantación intersticial; esto es: en la porción angosta del oviducto. 5) Nidación en la zona del orificio interno, que a menudo produce placenta previa. 6) Nidación ovárica. (Según Hamilton, Boyd y Mossman, con modificaciones.)*

estos cigotos hubiera sido capaz de implantarse, los cuatro se obtuvieron de mujeres de fecundidad normal.

Sitios anormales de implantación

El blastocisto humano suele presentar nidación en la pared anterior o posterior del cuerpo del útero. De cuando en cuando, la nidación en el útero mismo origina complicaciones graves, lo cual se aplica en particular cuando el blastocisto se implanta cerca del orificio interno del cuello uterino; en estas circunstancias, la placenta se superpone al orificio (placenta previa), lo cual produce hemorragia grave en la segunda parte de la gestación y durante el parto.

No es raro advertir nidación fuera del útero, lo cual origina *embarazo extrauterino* o *ectópico;* ello puede ocurrir en cualquier sitio de cavidad abdominal, ovario o trompa de Falopio (fig. 2-7). El embarazo ectópico suele causar muerte del embrión y hemorragia grave en la mujer durante el segundo mes de la gestación. En la cavidad abdominal, el blastocisto suele fijarse al revestimiento peritoneal del fondo de saco de Douglas. El blastocisto también puede presentar implantación en el peritoneo que reviste los intestinos o en el epiplón. Es muy poco frecuente que llegue a su término el desarrollo del embrión extrauterino.

En ocasiones el blastocisto se desarrolla en el ovario, y ello se llama *embarazo ovárico primario.* Más a menudo, la gestación ectópica ocurre en la trompa de Falopio *(embarazo tubario),* y en este último caso el oviducto se rompe hacia el segundo mes del embarazo y la mujer experimenta hemorragia interna grave.

Bibliografía

1. ELERT, R. Der Mechanismus der Eiabnahme im Laparoskop. Zbl. Bynaek., **69:** 38, 1947.
2. DOYLE, J. B. Ovulation and the effects of selective uterotubal denervation: direct observations by culdotomy. Fertil. and Steril., **5:** 105, 1954.
3. BLANDAU, R. J. Ovulation in the living albino rat. Fertil. and Steril., **6:** 391, 1955.
4. HARTMAN, D. G., AND LEATHEM, J. H. Oogenesis and ovulation. In *Mechanisms Concerned with Conception*, edited by C. G. Hartman, p. 205. The Macmillan Co., New York, 1963.
5. FARRIS, E. J. *Human Ovulation and Fertility*. J. B. Lippencott Co., Philadelphia, 1956.
6. SPECK, G. The determination of the time of ovulation. Obstet. Gynec. Survey, **14:** 798, 1959.
7. DECKER, A. Culdoscopic observations on the tubo-ovarian mechanism of ovum reception. Fertil. and Steril., **2:** 253, 1951.
8. DOYLE, J. B. Tubo-ovarian mechanism: observation at laparotomy. Obstet. Gynec., **8:** 686, 1956.
9. AUSTIN, C. R. Fertilization and transport of the ovum. In *Mechanisms Concerned with Conception*, edited by C. G. Hartman, p. 285. The Macmillan Co., New York, 1963.
10. BLANDAU, R. J. A teaching film of ovulation and egg transport in the rat. Anat. Rec., **130:** 468, 1958.
11. BLACK, D. L., AND ASDELL, S. A. Transport through the rabbit oviduct. Amer. J. Physiol., **192:** 63, 1958.
12. HARPER, M. J. K., BENNETT, J. P., BOURSNELL, J. C., AND ROWSON, L. E. A. An autoradiographic method for the study of egg transport in the rabbit Fallopian tube. J. Reprod. Fertil., **1:** 249, 1960.
13. NOYES, R. W., ADAMS, C. E., AND WALTON, A. The transport of ova in relation to the dosage of oestrogen in ovariectomized rabbits. J. Endocrinol., **18:** 108, 1959.
14. WHITE, R. F., HERTIG, A. T., ROCK, J., AND ADAMS, E. Histological and histochemical observations on the corpus luteum of human pregnancy, with special reference to corpora lutea associated with early normal and abnormal ova. Contrib. Embryol., **34:** 55, 1951.
15. AMOROSO, E. C. Comparative aspects of the hormonal functions. In *The Placenta and Fetal Membranes*, edited by C. A. Villee. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1959.
16. ROCK, J., GARCIA, C. M., AND PINCUS, G. Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. Recent Prog. Horm. Res., **13:** 322, 1957.
17. PINCUS, G. Clinical effects of new progestational compounds. In *Clinical Endocrinology*, Vol. I, edited by E. B. Astwood, p. 526. Grune & Stratton, Inc., New York, 1960.
18. TYLER, E. T. Current status of oral contraception. J. Am. Med. Assoc., **187:** 562, 1964.
19. GOODMAN, L. S., AND GILMAN, A. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Macmillan Co., New York, 1965.
20. HAMILTON, W. J. Phases of maturation and fertilization in human ova. J. Anat., **78:** 1, 1944.
21. SCHWARTZ, R., BROOKS, W., AND ZINSSER, H. H. Evidence of chemotaxis as a factor in sperm motility. Fertil. and Steril., **9:** 300, 1958.
22. TYLER, A., AND BISHOP, D. W. Immunological phenomena. In *Mechanisms Concerned with Conception*, edited by C. G. Hartman, p. 397. The Macmillan Co., New York, 1963.
23. SHETTLES, L. B. *Ovum Humanum*. Hafner Publishing Co., Inc., 1960.

24. Bishop, D. W., and Tyler, A. Fertilizing of mammalian eggs. J. Exp. Zool., **132:** 575, 1956.
25. Chang, M. C., and Pincus, G. Does phosphorylated hisperidin effect fertility? Science, **117:** 274, 1953.
26. Austin, C. R., and Bishop, M. W. H. Role of the rodent acrosome and perforatorium in fertilization. Proc. Roy. Soc. (b), **149:** 241, 1958.
27. Szollosi, D. G., and Ris, H. Observations on sperm penetration in the rat. J. Biophys. Biochem. Cytol., **10:** 275, 1961.
28. Shettles, L. B. The living human ovum. Obstet. Gynec. (N.Y.), **10:** 359, 1957.
29. Austin, C. R., and Braden, A. W. H. Early reactions of the rodent egg to spermatozoon penetration. J. Exp. Biol., **33:** 358, 1956.
30. Hamilton, W. J. Early stages of human development. Ann. Roy. Coll. Surg. Eng., **4:** 281, 1949.
31. Szollosi, D. Extrusion of nucleoli from pronuclei of the rat. J. Cell Biol., **25:** 545, 1965.
32. Austin, C. R. Ultrastructural changes during fertilization. In *Preimplantation Stages of Pregnancy*, edited by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, p. 3. Little, Brown and Co., Boston, 1965.
33. Mintz, B. Nucleic acid and protein synthesis in the developing mouse embryo. In *Preimplantation Stages of Pregnancy*, edited by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, p. 145. Little, Brown and Co., Boston, 1965.
34. Hertig, A. T., Adams, E. C., and Mulligan, W. J. On the pre-implantation stages of the human ovum: a description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. Contrib. Embryol., **35:** 199, 1954.
35. Lewis, W. H., and Hartman, C. G. Early cleavage stages of the egg of the monkey (Macacus rhesus). Contrib. Embryol., **24:** 187, 1933.
36. Hertig, A. T., Rock, J., and Adams, E. C. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Amer. J. Anat., **98:** 435, 1956.
37. Enders, A. C., and Schlafke, S. J. Fine structure of the blastocyst. In *Preimplantation Stages of Pregnancy*, edited by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, p. 29. Little, Brown and Co., Boston, 1965.
38. Heuser, C. H., and Streeter, G. L. Development of the Macaque embryo. Contrib. Embryol., **29:** 15, 1941.
39. Fawcett, D. W., Wislocki, G. B., and Waldo, C. M. The development of the mouse ova in the anterior chamber of the eye and in the abdominal cavity. Amer. J. Anat., **81:** 413, 1947.
40. Bartelmez, G. W. Premenstrual and menstrual ischemia and the myth of endometrial arteriovenous anastomoses. Amer. J. Anat., **98:** 69, 1956.
41. Chang, M. C. Development of parthenogenetic rabbit blastocysts induced by low temperature storage of unfertilized ova. J. Exp. Zool., **125:** 127, 1954.
42. Braden, A. W. H., and Austin, C. R. Reactions of unfertilized mouse eggs to some experimental stimuli. Exp. Cell Res., **7:** 277, 1954.
43. Austin, C. R., and Braden, A. W. H. Early reactions of the rodent egg to spermatozoon penetration. J. Exp. Biol., **33:** 358, 1956.
44. Simard, L. C. Polyembryonic embryos of the ovary of parthenogenic origin. Cancer, **10:** 215, 1957.

CAPITULO 3

Formación del disco germinativo bilaminar (segunda semana de desarrollo)

DESARROLLO NORMAL

* **OCTAVO DIA DE DESARROLLO:** *trofoblasto —citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto; embrioblasto —capas germinativas endodérmica y ectodérmica; formación de la cavidad amniótica*
* **NOVENO DIA DE DESARROLLO:** *periodo lacunar del desarrollo del trofoblasto; saco vitelino primitivo o cavidad exocelómica*
* **UNDECIMO A DUODECIMO DIAS DE DESARROLLO:** *periodo trabecular del desarrollo del trofoblasto; circulación uteroplacentaria; celoma extraembrionario; reacción decidual*
* **DECIMOTERCER DIA DE DESARROLLO:** *tronco de las vellosidades primarias; formación de saco vitelino definitivo*

ANOMALIAS DEL DESARROLLO

Durante la segunda semana de desarrollo, el blastocisto humano se ha introducido firmemente en la mucosa uterina, y trofoblasto y embrioblasto comienzan su desarrollo específico. El *trofoblasto* se introduce cada vez más profundamente en el endometrio y se diferencia en *sincitiotrofoblasto* y *citotrofoblasto;* las células del embrioblasto forman las *capas germinativas ectodérmica* y *endodérmica,* las cuales constituyen el *disco germinativo bilaminar.*

En los apartados siguientes explicaremos día a día los fenómenos principales que ocurren en la segunda semana de desarrollo; sin embargo, es menester percatarse de que los embriones de la misma edad de fecundación no se desarrollan obligadamente con la misma rapidez. En realidad, hay diferencias importantes del índice de crecimiento incluso en estas etapas tempranas de desarrollo.[1]

Desarrollo normal

Octavo día de desarrollo

En el octavo día de desarrollo el blastocisto está parcialmente incluido en el estroma endometrial.[2] En el polo embrionario o animal;

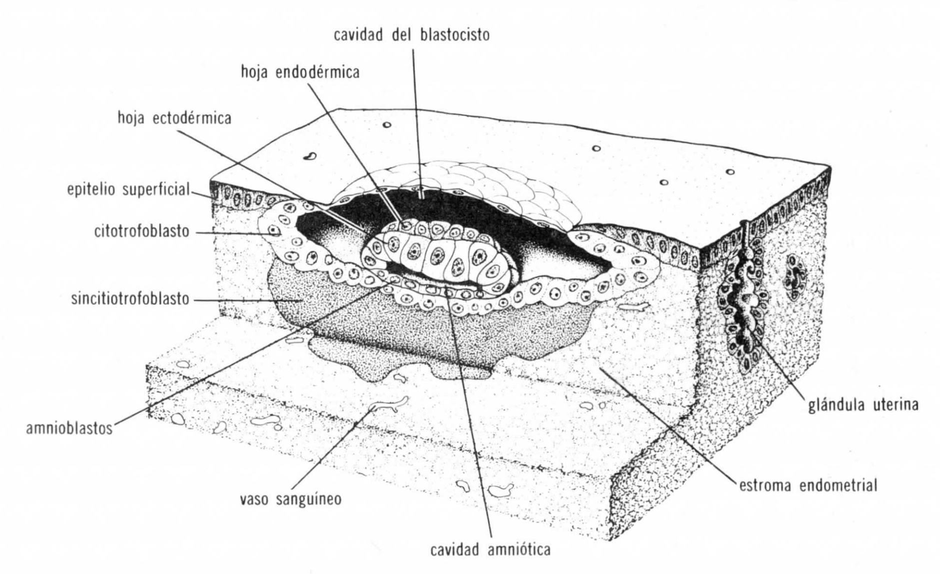


FIG. 3-1. *Esquema que corresponde a un blastocisto humano de siete y medio días de edad, parcialmente introducido en el estroma endometrial. (Según Hertig y Rock, con modificaciones.) El trofoblasto consiste en capa interna de células mononucleares pálidas, el citotrofoblasto, y capa externa que carece de límites celulares netos y se llama sincitiotrofoblasto. El embrioblasto está formado por las capas germinativas ectodérmica y endodérmica; la cavidad amniótica se advierte en forma de una pequeña hendidura. Obsérvese la membrana mesotelial que forma el revestimiento original de la cavidad del blastocisto.*

esto es: la zona situada sobre el embrioblasto, el trofoblasto forma un disco macizo que consiste en capa interna de células mononucleadas, el *citotrofoblasto,* y una zona externa multinucleada sin límites celulares netos, el *sincitiotrofoblasto* o *sincitio* (fig. 3-1). Por lo regular, se advierten imágenes mitóticas en el citotrofoblasto, pero nunca en el sincitio; sin embargo, el grosor de esta última capa aumenta mucho, lo cual sugiere que las células trofoblásticas se dividen en el citotrofoblasto y después emigran hacia el sincitiotrofoblasto.[3] En el polo opuesto, abembrionario, o vegetativo, el trofoblasto permanece pasajeramente sin diferenciarse y forma una capa delgada de células aplanadas (fig. 3-1).

Las células de la masa celular interna del embrioblasto se convierten por diferenciación en dos capas definidas; a saber: 1) una capa de células poliédricas pequeñas, llamada *capa germinativa endodérmica,* y 2) una capa de células cúbicas altas, la *capa germinativa ectodérmica* (fig. 3-1). Las células de cada una de estas capas germinativas forman un disco y, en conjunto, constituyen el llamado *disco germinativo bilaminar.*

Las células de la capa ectodérmica en etapa inicial están firmemente unidas al citotrofoblasto, pero al continuar el desarrollo aparecen entre ambas capas pequeñas hendiduras, las cuales ulteriormente se fusionan, lo cual forma el espacio llamado *cavidad amniótica* (fig. 3-1). A lo largo del borde trofoblástico de esta cavidad neoformada se advierten células voluminosas y aplanadas, los *amnioblastos,* que probablemente

deriven del trofoblasto. La línea donde se continúan los amnioblastos y la capa germinativa ectodérmica se llama *unión amnioectodérmica.*

El estroma endometrial adyacente al sitio de nidación es edematoso y muy vascularizado, y las glándulas tortuosas y voluminosas secretan en abundancia glucógeno y moco.

Noveno día de desarrollo

El blastocisto se ha introducido más profundamente en el endometrio, y la solución de continuidad que produjo en el epitelio es cerrada por un coágulo de fibrina (fig. 3-2).[2] El trofoblasto presenta adelantos importantes en el desarrollo, sobre todo en el polo embrionario o animal, donde aparecen en el sincitio vacuolas intracitoplásmicas aisladas. Al fusionarse estas vacuolas forman una laguna extensa, por lo cual esta etapa del desarrollo del trofoblasto se llama *periodo lacunar* (fig. 3-2). El estroma endometrial que rodea al trofoblasto presenta congestión vascular, y las células son ricas en glucógeno.

Mientras ocurre lo anterior, en el polo abembrionario o vegetativo se separan células aplanadas de la superficie interna del citotrofoblas-

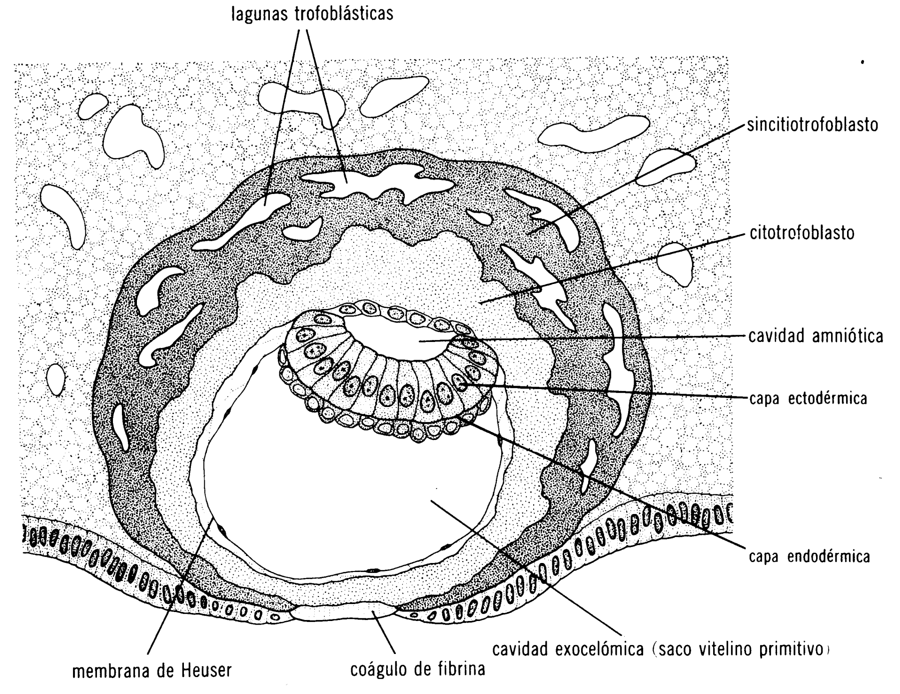


FIG. 3-2. *Esquema de un blastocisto humano de nueve días. (Según Hertig y Rock, con modificaciones.) El sincitiotrofoblasto presenta mayor número de lagunas intracitoplásmicas (periodo lacunar de la formación del trofoblasto). Obsérvense las células mesoteliales aplanadas que se han separado de la superficie interna del citotrofoblasto y forman la membrana de Heuser. El disco germinativo bilaminar consiste en una capa de células ectodérmicas, cilíndricas y altas, y en una capa de células endodérmicas, poliédricas y pequeñas. La cavidad amniótica está bien limitada. La solución de continuidad de la superficie del endometrio está cerrada por coágulo de fibrina.*

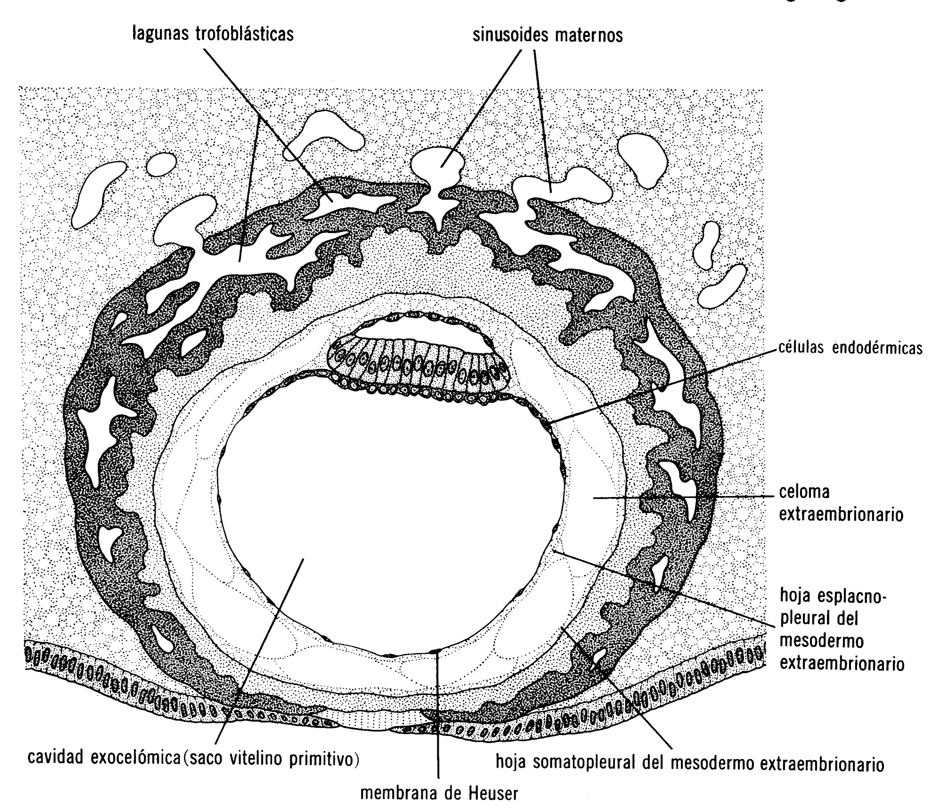


FIG. 3-3. *Blastocisto humano de 12 días de edad, aproximadamente. (Según Hertig y Rock, con modificaciones.) Las lagunas trofoblásticas en el polo embrionario o animal comunican ampliamente con los sinusoides maternos del estroma endometrial. El trofoblasto en el polo abembrionario o vegetativo presenta diferenciación escasa. Siguen separándose células del citotrofoblasto que forman el mesodermo extraembrionario, el cual reviste la superficie interna del trofoblasto (hoja somatopleural del mesodermo extraembrionario) y la superficie externa del saco vitelino primitivo (hoja esplacnopleural del mesodermo extraembrionario). Obsérvese que las células endodérmicas se han extendido sobre la porción interna de la membrana de Heuser.*

to y forman una membrana delgada, llamada *membrana de Heuser* (fig. 3-2). Esta membrana se continúa con los bordes de la capa de endodermo y, junto con ella, forma el revestimiento de la *cavidad exocelómica* o *saco vitelino primitivo*. La mayoría de los investigadores consideran que las células de la membrana de Heuser provienen de citotrofoblastos, pero otros suponen que, al igual que en el macaco, esta membrana se forma a causa de migración de células primitivas de endodermo que siguen por el interior de la cavidad del blastocisto.[4-6]

Undécimo a duodécimo días de desarrollo

Para el undécimo o duodécimo días de desarrollo, el blastocisto está incluido por completo en el estroma endometrial y el epitelio superficial

que lo rodea cubre casi por completo el defecto por donde penetró en la mucosa uterina (fig. 3-3). En esta etapa, el blastocisto produce un pequeño abultamiento en la superficie interna de la matriz.

En comparación con el embrión de nueve días, el trofoblasto ha progresado mucho, y los espacios lacunares del sincitio forman una red intercomunicada; ello se advierte de manera particular en el polo embrionario o animal, donde el sincitio comienza a adoptar aspecto trabecular *(periodo trabecular);* sin embargo, en el polo abembrionario o vegetativo el trofoblasto consiste principalmente en células de citotrofoblasto y hay pocos espacios lacunares (fig. 3-3).

Los capilares maternos alrededor del sitio de nidación están congestionados y dilatados y forman *sinusoides;* los sinusoides provienen de

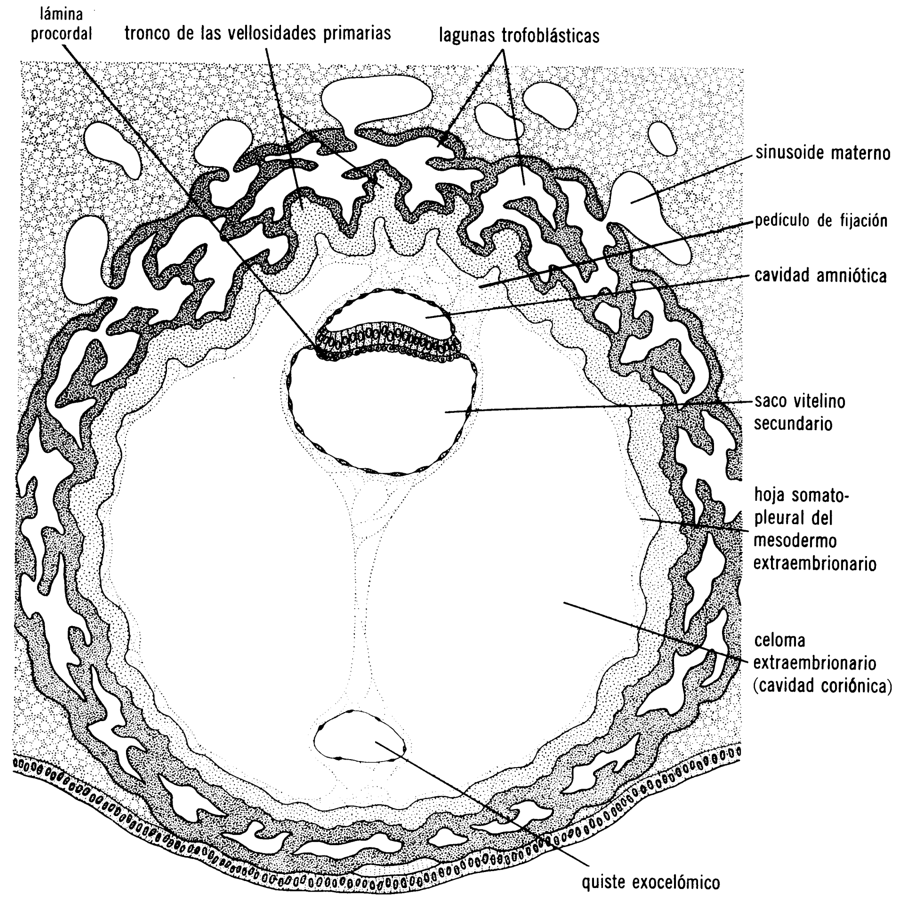


FIG. 3-4. *Esquema de un blastocisto humano de 13 días, introducido por completo en el endometrio. (Según Hertig y Rock, con modificaciones.) En esta etapa, las lagunas trofoblásticas se advierten en el polo embrionario y en el abembrionario, y ha comenzado la circulación uteroplacentaria. Obsérvese la formación de los troncos de las vellosidades primarias y del celoma extraembrionario. El saco vitelino secundario está revestido completamente de endodermo, y el quiste exocelómico en el celoma extraembrionario es un resto del saco vitelino primitivo o cavidad exocelómica.*

anastomosis entre las arterias espirales y las venas endometriales; se considera que el trofoblasto produce una substancia que tiene la facultad de dilatar los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a la formación de los sinusoides.[7-9]

Mientras ocurre lo anterior, las células sincitiales se introducen profundamente en el estroma y comienzan a erosionar el revestimiento endotelial de los sinusoides maternos; después el sincitio se torna continuo con las células endoteliales de los vasos, y llega sangre materna al sistema lacunar (fig. 3-3). Conforme el trofoblasto sigue extendiéndose en el estroma, invade más y más sinusoides y, por último, las lagunas se continúan con los sistemas arterial y venoso. A causa de la diferencia de presión entre los capilares arteriales y venosos, comienza a fluir sangre materna por el sistema de lagunas trofoblásticas, lo cual crea la *circulación uteroplacentaria.*

La diferenciación del trofoblasto no se circunscribe a la porción sincitial, sino también afecta al citotrofoblasto. En la superficie interna de esta capa siguen separándose células, y de esta manera se forma un tejido laxo y delicado, llamado *mesodermo extraembrionario.* Ocupa el espacio creciente limitado hacia afuera por el trofoblasto y hacia adentro por el amnios y el saco vitelino primitivo (fig. 3-3). En breve, aparecen cavidades extensas en el mesodermo extraembrionario, y al fusionarse se origina un nuevo espacio, llamado *celoma extraembrionario.* Esta cavidad rodea al saco vitelino primitivo y a la cavidad amniótica, excepto donde el mesodermo extraembrionario forma la conexión futura entre el disco germinativo y el trofoblasto (figs. 3-3 y 3-4). El mesodermo extraembrionario que reviste al citotrofoblasto y al amnios se llama *hoja somatopleural del mosodermo extraembrionario;* el que cubre al saco vitelino recibe el nombre de *hoja esplacnopleural del mesodermo extraembrionario.*

El crecimiento del disco germinativo bilaminar es relativamente lento, en comparación con el del trofoblasto, pero hacia el final del decimosegundo día, algunas células que se originan del endodermo comienzan a extenderse por el interior de la membrana de Heuser (fig. 3-3).

Mientras tanto, las células de endometrio se han tornado poliédricas y con abundantes lípidos y glucógeno; los espacios intercelulares se llenan de líquido extravasado, y el tejido está edematoso. Estos cambios, llamados *reacción decidual,* en etapa inicial se circunscriben a la zona inmediata adyacente al sitio de nidación, pero pronto abarcan todo el endometrio.

Decimotercer día de desarrollo

Para el decimotercer día de desarrollo, la solución de continuidad en el endometrio suele haber cicatrizado. Sin embargo, en ocasiones hay hemorragia en el sitio de nidación a causa de aumento del caudal sanguíneo hacia los espacios lacunares en el polo abembrionario o vegetativo. Dado que esta hemorragia ocurre aproximadamente en el vigésimo octavo día del ciclo menstrual, puede confundirse con catamenia normal y originar equivocaciones al fijar la fecha calculada del parto.

El trofoblasto presenta organización más avanzada, sobre todo en el polo embrionario. Las trabéculas sincitiales se disponen de manera que se irradian del citotrofoblasto (fig. 3-4). Mientras tanto, las células citotrofoblásticas crecen hacia el interior de las trabéculas sincitiales, que

en esta etapa se denominan *tronco de las vellosidades primarias* (figuras 3-4 y 4-7, *A*).

La capa germinativa endodérmica, que en el embrión de 12 días comenzó a formar una lámina de células epiteliales que cubre el interior de la membrana de Heuser, sigue proliferando y las células neoformadas poco a poco revisten una nueva cavidad llamada *saco vitelino secundario* o *definitivo* (fig. 3-4); es mucho menor que la cavidad exocelómica o saco vitelino primitivo y se considera que durante su formación quedan segregadas porciones voluminosas de la cavidad exocelómica; se supone que estas porciones están representadas por los llamados *quistes exocelómicos,* que se advierten a menudo en el *celoma extraembrionario* o *cavidad coriónica* (fig. 3-4).[1] Sin embargo, otros autores consideran que el saco vitelino secundario surge por dehiscencia del disco germinativo endodérmico, y que la cavidad exocelómica experimenta segregación completa y no participa en la formación del saco vitelino secundario.[10, 11]

Hacia el final de la segunda semana, el disco germinativo está formado por dos discos celulares en aposición: capa germinativa ectodérmica, que forma el suelo de la cavidad amniótica en crecimiento, y capa germinativa endodérmica, que forma el techo del saco vitelino secundario. En la porción cefálica, el disco endodérmico muestra un pequeño engrosamiento llamado *lámina procordal;* se trata de una zona de células cilíndricas íntimamente unidas al disco ectodérmico suprayacente (fig. 3-4).

Anomalías del desarrollo

En 1956, Hertig, Rock y Adams describieron 26 blastocistos implantados cuya edad variaba entre siete y medio días a 17 días.[1] Todos se obtuvieron de mujeres con fecundidad normal; sorprende que nueve (34.6 por 100) tenían aspecto anormal. Algunos consistían exclusivamente en sincitio, y otros presentaban grado variable de hipoplasia trofoblástica. En dos blastocistos faltaba el embrioblasto, y en algunos el disco germinativo tenía orientación anormal.

Cabe que los blastocistos más anormales no hubiesen causado signo alguno de embarazo, y el trofoblasto era tan deficiente que el cuerpo amarillo no hubiera persistido. Es probable que estos productos hubieran sido abortados al ocurrir la catamenia siguiente. Sin embargo, otros pudieron haber sido capaces de sobrevivir cierto tiempo, quizá para ser expulsados en etapa más avanzada de la gestación.

En algunos casos, el trofoblasto se caracteriza por actividad intensa de proliferación, que origina formación de *molas hidatidiformes* no invasoras, o de tumores muy malignos, llamados *corioepiteliomas.*

Bibliografía

1. Hertig, A. T., Rock, J., and Adams, E. C. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Amer. J. Anat., **98:** 435, 1956.
2. Hertig, A. T., and Rock, J. Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about seven and nine days respectively. Contrib. Embryol., **31:** 65, 1945.

3. Wimsatt, W. A. New histological observations on the placenta of the sheep. Amer. J. Anat., **87:** 391, 1950.

4. Hertig, A. T., and Rock, J. Two human ova of the previllous stage, having an ovulation age of eleven and twelve days respectively. Contrib. Embryol., **29:** 127, 1941.

5. Heuser, C. H., and Streeter, G. L. Development of the Macaque embryo. Contrib. Embryol., **29:** 15, 1941.

6. Wislocki, G. B., and Streeter, G. L. On the placentation of the Macaque (*Macaca mulatta*) from the time of implantation until the formation of the definitive placenta. Contrib. Embryol., **27:** 1, 1938.

7. Hamilton, W. J., and Boyd, J. D. Development of the human placenta in the first three months of gestation. J. Anat., **94:** 297, 1960.

8. Hamilton, W. J., and Boyd, J. D. Phases of human development. In *Modern Trends in Obstetrics and Gynaecology*, edited by K. Bowes. Butterworth and Co., Ltd., London, 1950.

9. Wislocki, G. B., and Bennett, H. S. The histology and cytology of the human and monkey placenta with special reference to the trophoblast. Amer. J. Anat., **73:** 335, 1943.

10. Strauss, F. Gedanken zur Entwicklung des Amnions und des Dottersackes beim Menschen. Rev. Suisse Zool., **52:** 213, 1945.

11. Starck, D. Die Frühphase der Menschlichen Embryonalentwicklung und ihre Bedeutung für die Beurteilung der Säugerontogenese. Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch., **35:** 133, 1956.

CAPITULO 4

Formación del disco germinativo trilaminar (tercera semana de desarrollo)

DESARROLLO NORMAL

* **DISCO GERMINATIVO TRILAMINAR:** *aparición de la línea primitiva y del nudo de Hensen; formación de la capa de mesodermo; formación de la notocorda*
* **DESARROLLO ULTERIOR DEL TROFOBLASTO:** *tronco de las vellosidades secundarias; envoltura citotrofoblástica; pedículo de fijación*

Desarrollo normal

Disco germinativo trilaminar

Al final de la segunda semana de desarrollo embrionario, cuando el disco germinativo consiste en capas germinativas ectodérmica y endodérmica en aposición, aparece una línea poco definida en la superficie del ectodermo que está orientada hacia la cavidad amniótica (fig. 4-1). En el embrión de 15 a 16 días, esta línea, llamada *línea primitiva,* se advierte patentemente en forma de un surco angosto limitado hacia los lados por zonas algo salientes (fig. 4-2, *A*). El extremo cefálico de esta línea, llamado *nudo de Hensen,* consiste en un pequeño hundimiento rodeado por una zona algo elevada (fig. 4-2). Al hacer corte transversal por el extremo caudal del disco embrionario en esta etapa de desarrollo (fig. 4-2, *B),* se advierte que las células en la región de la línea primitiva son redondas; además, se aprecia una nueva capa celular a cada lado de la línea primitiva, entre las capas ectodérmica y endodérmica.

Por analogía con las observaciones en vertebrados inferiores, se considera que en el embrión humano las células de la capa ectodérmica emigran siguiendo la superficie del disco en dirección de la línea primitiva (fig. 4-3). En la zona de esta línea, las células se tornan redondas y se dirigen hacia el surco. Este movimiento se llama *invagi-*

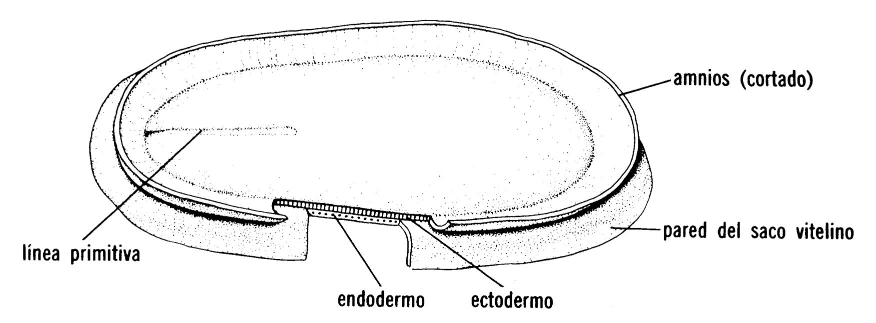


Fig. 4-1. *Esquema del disco germinativo hacia el final de la segunda semana de desarrollo. Se abrió la cavidad amniótica para tener una vista dorsal de la capa germinativa ectodérmica. En una zona se han extirpado el amnios y la pared del saco vitelino, para mostrar las capas endodérmica y ectodérmica en contacto mutuo. Adviértase que se está formando la línea primitiva.*

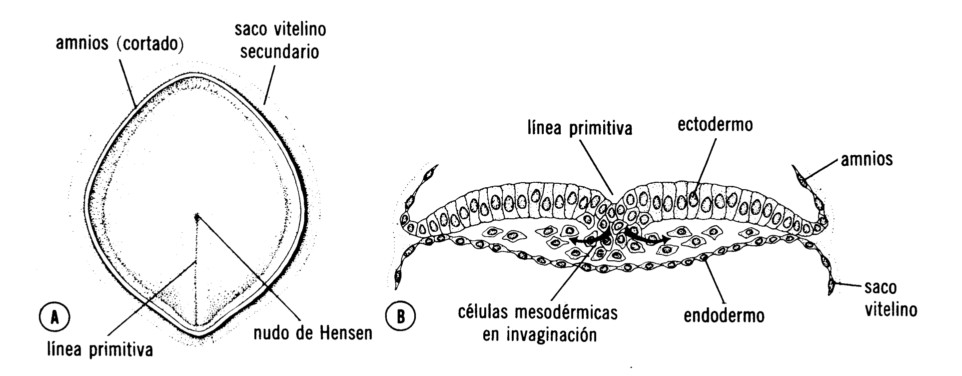


Fig. 4-2. A, *Esquema de la cara dorsal de un embrión presomita de 16 días. (Según Streeter, con modificaciones.) Se advierten claramente la línea primitiva y el nudo de Hensen.* B, *Corte transversal por la región de la línea primitiva, para mostrar la invaginación de las células mesodérmicas.*

nación. Cuando las células han experimentado invaginación, emigran hacia afuera entre las capas ectodérmica y endodérmica y forman una capa intermedia, llamada *capa germinativa mesodérmica* (fig. 4-2, *B*).[1, 2]

Al añadirse cada vez más células entre las capas endodérmica y ectodérmica, comienzan a emigrar en dirección lateral y cefálica (fig. 4-3). Las células que se invaginan en la región de la fosita primitiva emigran directamente en dirección cefálica hasta llegar a la *lámina procordal,* pequeña zona donde las capas germinativas endodérmica y ectodérmica están firmemente unidas entre sí (fig. 4-3). Las células del mesodermo que van del nudo de Hensen hasta la lámina procordal forman una prolongación a manera de tubo, llamada *prolongación cefálica* o *notocordal* (fig. 4-4, *A*). Este pequeño conducto central se considera la prolongación hacia adelante de la fosita primitiva en el nudo de Hensen (fig. 4-4, *A*). En la zona de la lámina procordal las células de

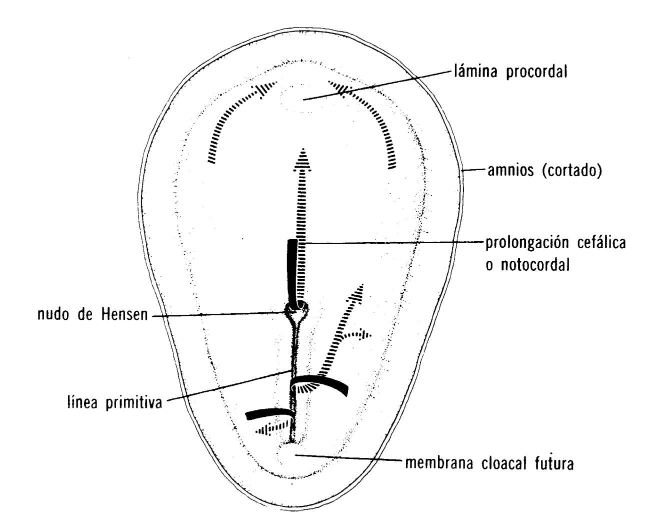


FIG. 4-3. *Esquema del disco germinativo visto por su cara dorsal, en el cual se indican el movimiento de las células superficiales (líneas negras continuas) hacia la línea primitiva y el nudo de Hensen, y la migración ulterior de las células mesodérmicas entre las capas germinativas de endodermo y ectodermo (flechas interrumpidas). La prolongación cefálica o notocordal ocupa la región de la línea media y abarca desde la lámina procordal hasta el nudo de Hensen.*

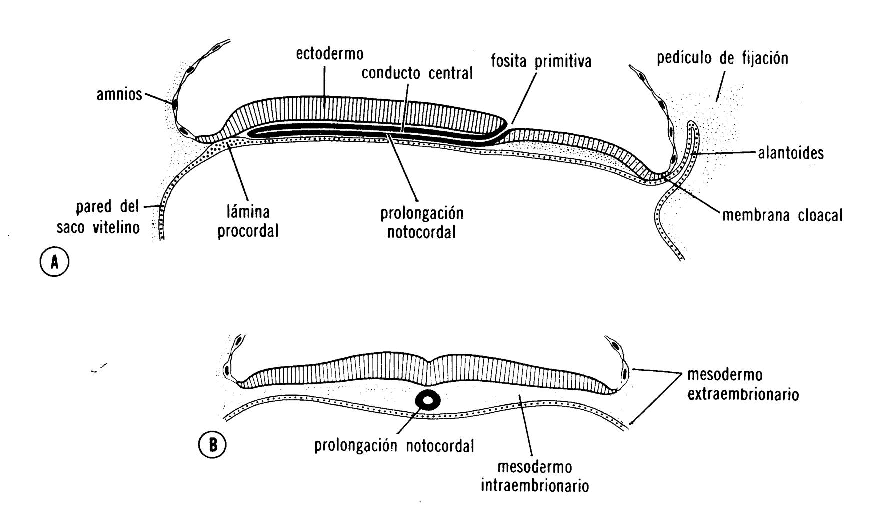


FIG. 4-4. A, *Esquema de un corte longitudinal de un embrión de 17 días; se advierten la prolongación notocordal y el conducto central que se extiende a partir de la fosita primitiva en dirección cefálica. Obsérvese la alantoides.* B, *Corte transversal por la porción cefálica de un embrión de 17 días. Obsérvense la prolongación notocordal o cefálica y el conducto central; el mesodermo intraembrionario está en contacto con el mesodermo extraembrionario que reviste saco vitelino y amnios.*

ectodermo y endodermo se adhieren tan íntimamente entre sí que las células de la prolongación cefálica no pueden separarlas.

Mientras ocurre lo anterior, las células de la capa mesodérmica emigran en dirección lateral en tal medida que se ponen en contacto con el mesodermo extraembrionario que cubre saco vitelino y cavidad amniótica (fig. 4-4, *B*). En dirección cefálica, pasan a los lados de la lámina procordal y se unen por delante de la misma (figs. 4-3 y 4-4, *A*). Para el decimoséptimo día de desarrollo la capa mesodérmica y la prolongación notocordal o cefálica separan por completo las capas de ectodermo y endodermo, con excepción de la lámina procordal en la región cefálica y de la *lámina cloacal* en la región situada caudalmente en relación con la línea primitiva (fig. 4-4, *A*).

Para el decimoctavo día de desarrollo, el suelo de la prolongación notocordal o cefálica se fusiona con el endodermo subyacente, y en la zona de fusión las dos capas se disgregan (fig. 4-5, *A*). En consecuencia, desaparece la luz de la prolongación cefálica y se forma un pequeño conducto, llamado *conducto neurentérico,* que comunica pasajeramente el saco vitelino con la cavidad amniótica (fig. 4-5, *A*). La porción restante de la prolongación notocordal forma una lámina angosta de células, intercaladas en la capa germinativa endodérmica (fig. 4-5, *B*). En etapa ulterior, las células notocordales proliferan y forman un cordón macizo, llamado *notocorda definitiva.* Esta estructura, a su vez, se separa del endodermo, el cual de nuevo forma una capa sin solución de continuidad en el techo del saco vitelino (fig. 4-5, *C*).

Concomitantemente con la formación de la membrana cloacal, la pared posterior del saco vitelino origina un pequeño divertículo que se extiende hacia el pedículo de fijación. Este divertículo, llamado *divertículo alantoentérico,* o *alantoides,* aparece aproximadamente en el

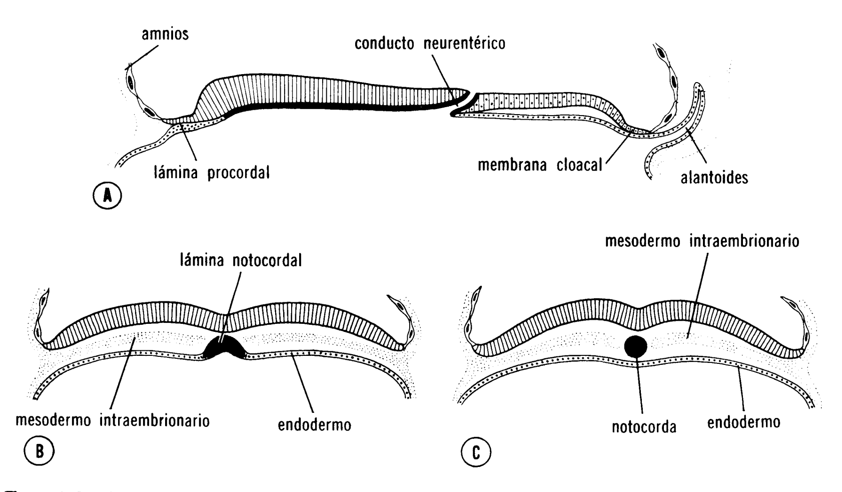


FIG. 4-5. A, *Esquema de un corte longitudinal de un embrión de 18 días. Las células en el suelo de la prolongación notocordal que se fusionaron con el endodermo han desaparecido, y el conducto neurentérico comunica la cavidad amniótica con el saco vitelino. La porción restante de la prolongación notocordal está intercalada pasajeramente en la capa germinativa endodérmica (B).* C, *Corte transversal por la porción cefálica de un embrión de 19 días de desarrollo; adviértase la notocorda definitiva, a cuyos lados se halla el mesodermo intraembrionario.*

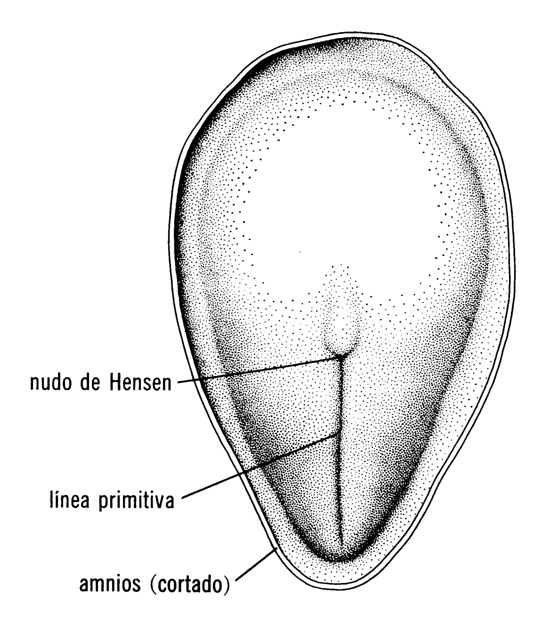


Fig. 4-6. *Cara dorsal de un embrión presomita de 18 días. (Según Heuser, con modificaciones.) El embrión es piriforme y en el extremo caudal se advierten la línea primitiva y el nudo de Hensen.*

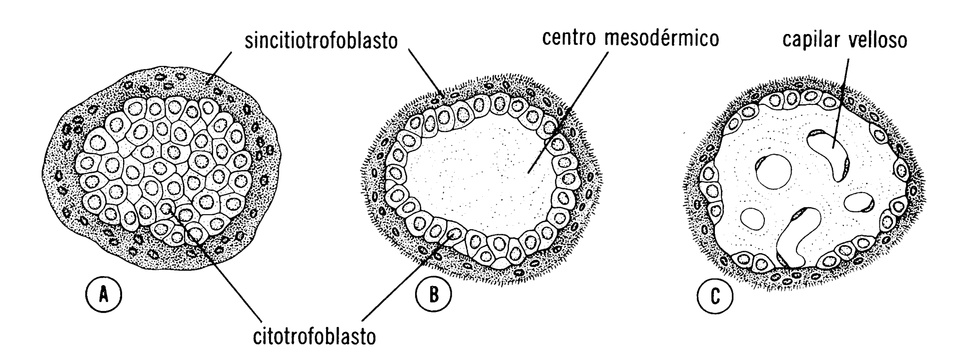


Fig. 4-7. *Esquema que muestra el desarrollo de una vellosidad coriónica.* A, *Corte transversal del tronco de la vellosidad primaria; obsérvese el centro de células citotrofoblásticas revestidas de una capa de sincitio.* B, *Corte transversal del tronco de una vellosidad secundaria, con centro mesodérmico cubierto de una capa de células citotrofoblásticas, revestidas, a su vez, de sincitio.* C, *El mesodermo de la vellosidad secundario muestra capilares.*

decimosexto día de desarrollo (figs. 4-4 y 4-5). Aunque en algunos vertebrados inferiores la alantoides es reservorio de productos de excreción del sistema renal, en el ser humano es rudimentaria y no tiene parte alguna en el desarrollo.

El disco embrionario en etapa inicial está aplanado y es redondo; poco a poco se torna alargado y para el decimoctavo día posee extremo

cefálico ancho y extremo caudal angosto (fig. 4-6). En comparación con etapas anteriores, es patente que la expansión del disco embrionario ocurre principalmente en la región cefálica; la región de la línea primitiva conserva tamaño más o menos igual. Sin embargo, es menester percatarse de que gran parte del crecimiento y el alargamiento de la porción cefálica del disco dependen de migración ininterrumpida de células desde la zona de la línea primitiva en dirección cefálica. Después del decimonoveno día de desarrollo, la línea primitiva experimenta regresión en sentido caudal; sin embargo, la invaginación de las células superficiales y el desplazamiento ulterior de las mismas hacia adelante y hacia afuera continúan hasta el final de la cuarta semana. En esta etapa, la línea primitiva y el nudo de Hensen muestran modificaciones regresivas y disminuyen rápidamente de tamaño. El hecho de que el extremo caudal del disco siga proporcionando nuevas células hasta el final de la cuarta semana tiene relación importante con el desarrollo ulterior del embrión. En la porción cefálica, las capas germinativas comienzan a presentar diferenciación específica hacia la mitad de la tercera semana; en cambio, en la porción caudal ello ocurre para el final de la cuarta semana.

Desarrollo ulterior del trofoblasto

Al comenzar la tercera semana, el trofoblasto se caracteriza por abundantes *troncos de las vellosidades primarias,* que consisten en centro citotrofoblástico cubierto de capa sincitial (figs. 4-7, *A* y 3-4). En el desarrollo ulterior, las células mesodérmicas originadas de la hoja somatopleural del mesodermo extraembrionario, o del citotrofoblasto, se introducen en el centro de las vellosidades primarias y crecen en dirección de la decidua.[3, 4] La estructura neoformada, *tronco de las vellosidades* secundarias, consiste en centro de tejido conectivo laxo cubierto de una

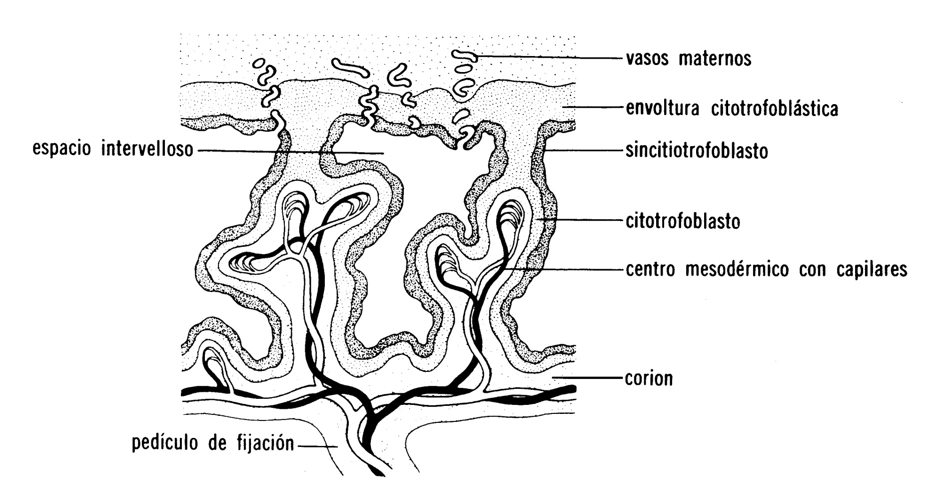


FIG. 4-8. *Esquema de una vellosidad hacia el final de la tercera semana de desarrollo. Adviértase que los vasos maternos se introducen en la envoltura citotrofoblástica hasta llegar a los espacios intervellosos que rodean a las vellosidades. Los capilares en las vellosidades están en contacto con los vasos del pedículo de fijación o del cuerpo, los cuales, a su vez, están comunicados con los vasos intraembrionarios.*

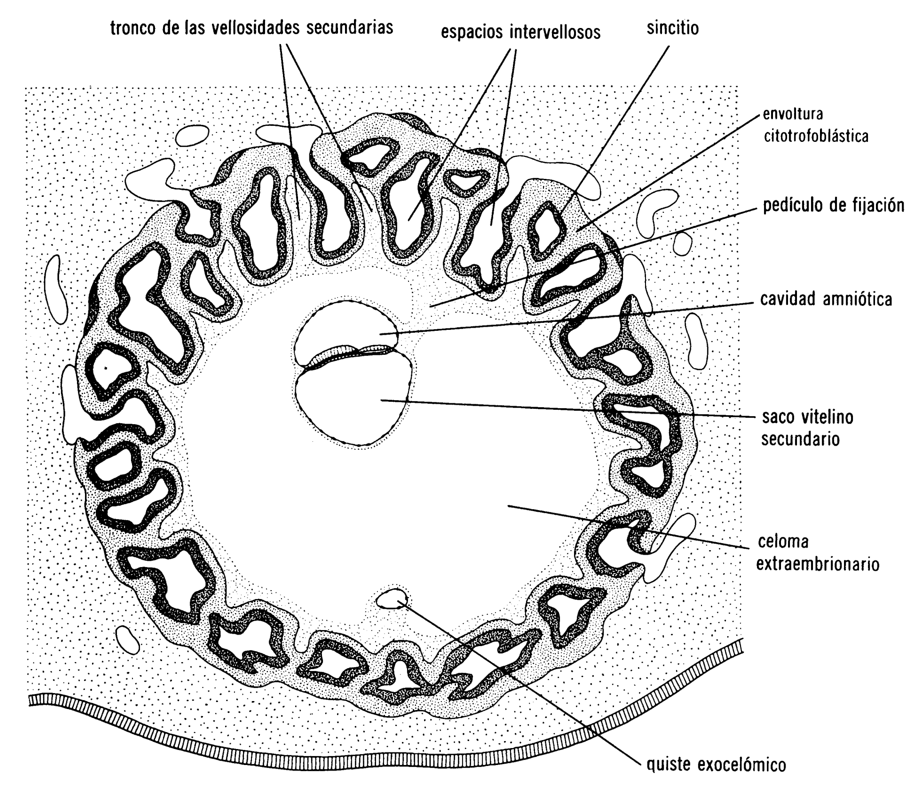


FIG. 4-9. *Esquema de un embrión presomita y del trofoblasto al final de la tercera semana de desarrollo. Los troncos de las vellosidades secundarias dan al trofoblasto aspecto radiado característico. Los espacios intervellosos se observan en todo el trofoblasto y están revestidos de sincitio. Adviértase que las células citotrofoblásticas rodean por completo al trofoblasto y están en contacto directo con el endometrio. El embrión flota en el celoma extraembrionario, sujeto por el pedículo de fijación o del cuerpo.*

capa de células citotrofoblásticas, las cuales, a su vez, están cubiertas de una capa delgada de sincitio (figs. 4-7, *B* y 4-8).

Hacia el final de la tercera semana, las células mesodérmicas en el centro de la vellosidad comienzan a diferenciarse y aparecen capilares de pequeño calibre (fig. 4-7, *C*). Este sistema capilar velloso pronto se pone en contacto con los capilares que nacen en el mesodermo extraembrionario que cubre el interior del trofoblasto, y en el pedículo de fijación (fig. 4-8). Estos vasos, a su vez, se ponen en contacto con el sistema circulatorio intraembrionario durante la cuarta semana de desarrollo, de manera que se comunican la placenta y el embrión (ver capítulos 5 y 12).

En tanto ocurren los fenómenos mencionados, las células citotrofoblásticas en las vellosidades se introducen progresivamente en el sincitio suprayacente hasta llegar al endometrio; en este sitio se ponen en contacto con prolongaciones semejantes de los sistemas vellosos adyacentes y forman la *envoltura citotrofoblástica* (fig. 4-8). En etapa inicial, esta

envoltura está situada exclusivamente sobre el polo embrionario, pero poco a poco crece hacia el polo vegetativo hasta rodear por completo al trofoblasto (fig. 4-9).[5]

El celoma extraembrionario o cavidad coriónica, simultáneamente con los fenómenos antes explicados, se torna mucho mayor y para el decimonoveno o el vigésimo días el embrión está unido a la envoltura trofoblástica únicamente por el *pedículo de fijación,* de escaso calibre (fig. 4-9). Este pedículo consiste en mesénquima extraembrionario que se continúa con el que reviste la superficie interna del trofoblasto, y está unido al embrión por el extremo caudal. El pedículo de fijación, también llamado *pedículo del cuerpo,* ulteriormente se convierte en *cordón umbilical,* que comunica la placenta con el embrión.

Bibliografía

1. Holtfreter, J., and Hamburger, V. Embryogenesis; progressive differentiation. In *Analysis of Development*, edited by B. H. Willier, P. A. Weiss, and V. Hamburger, p. 230. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1955.
2. McCrady, E. The evolution and significance of the germ layer. J. Tenn. Acad. Sci., **19:** 240, 1944.
3. Hertig, A. T. Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the Macaque monkey. Contrib. Embryol., **25:** 37, 1935.
4. Wislocki, J. B., and Streeter, G. L. Placentation of the Macaque. Contrib. Embryol., **27:** 1, 1938.
5. Hamilton, W. J., and Boyd, J. D. Development of the human placenta in the first three months of gestation. J. Anat., **94:** 297, 1960.

CAPITULO 5

Diferenciación de las hojas germinativas y aparición de la forma corporal (cuarta a octava semanas de desarrollo)

---

* **HOJA GERMINATIVA ECTODERMICA:** *derivados del ectodermo*
* **HOJA GERMINATIVA MESODERMICA:** *diferenciación del somita; mesodermo intermedio; mesodermo somático y visceral; sangre, vasos sanguíneos y tubo cardiaco*
* **HOJA GERMINATIVA ENDODERMICA:** *derivados del endodermo*
* **ASPECTO EXTERNO AL FINAL DEL SEGUNDO MES DE DESARROLLO:** *longitud coronilla a rabadilla*

Durante la cuarta a la octava semanas de desarrollo, etapa llamada *periodo embrionario,* cada una de las hojas germinativas da origen a varios tejidos y órganos específicos. En términos generales, cabe decir que para el final del periodo embrionario se han producido las bases de los sistemas orgánicos principales. A causa de la formación de órganos, se modifica notablemente la forma del embrión, y para el final del segundo mes de desarrollo pueden identificarse los caracteres externos principales del cuerpo.

En este capítulo describiremos concisamente los órganos principales que se desarrollan a partir de cada una de las tres hojas germinativas. En la segunda parte de este tratado se explicará en mayor detalle el desarrollo de cada sistema de órganos. Dado que el contorno externo del embrión depende del desarrollo de tejido y órganos, no siempre pueden separarse el desarrollo de la forma corporal y el de las hojas germinativas.

Hoja germinativa ectodérmica

Al comenzar la tercera semana de desarrollo, la hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado algo más ancho en la región cefálica que en la caudal (figs. 4-1 y 4-2, *A*). Sin embargo; simultánea-

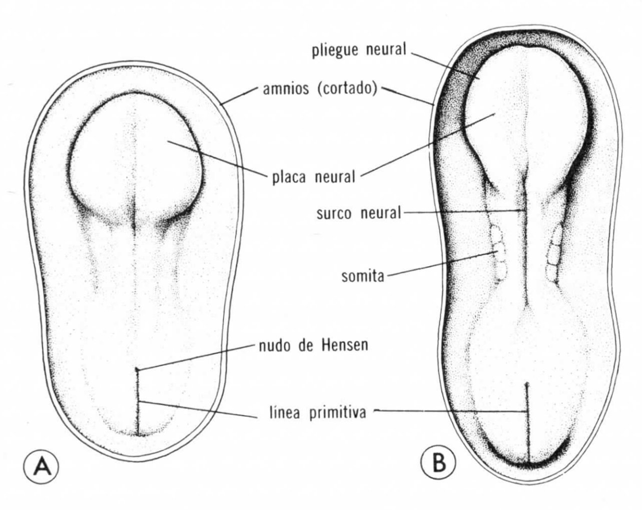


FIG. 5-1. A, *Embrión en periodo presomita avanzado, visto por su cara dorsal (1.4 mm, aproximadamente). (Según Davis, con modificaciones.) Se ha extirpado el amnios. La placa neural se advierte patentemente. B, Embrión de 20 días, aproximadamente, visto por su cara dorsal. (Según Ingalls, con modificaciones.) Adviértanse la aparición de los somitas y la formación del surco y los pliegues neurales.*

mente con la formación de la notocorda, y muy probablemente por efecto de inducción de la misma, el disco ectodérmico cambia de forma y origina el *sistema nervioso central.*

En etapa inicial, el sistema nervioso se presenta como un engrosamiento redondo a ovalado del ectodermo en la región cefálica del embrión (fig. 5-1, *A*). Sin embargo, hacia el final de la tercera semana, tiene forma alargada semejante a zapatilla, la *placa neural,* que gradualmente se extiende en dirección de la línea primitiva (fig. 5-1, *B*). En los siguientes días los bordes de la placa neural se elevan y forman los *pliegues neurales,* y la porción media constituye un surco, el *surco neural* (figs. 5-1, *B* y 5-2, *A, B*). Poco a poco los pliegues neurales se acercan en la línea media y se fusionan (fig. 5-2, *C*). Esta fusión comienza en la región del cuello futuro (cuarto somita) y avanza en dirección cefálica y caudal (fig. 5-3, *A, B*). Como resultado de la fusión se forma una estructura tubular, el *tubo neural.* En los extremos cefálico y caudal del embrión el tubo queda pasajeramente en comunicación con la cavidad amniótica por virtud de los *neuroporos anterior* y *posterior,* respectivamente (figs. 5-3, *B* y 5-4, *A*). El neuroporo anterior se cierra aproximadamente en el día 25 (periodo de 18 a 20 somitas). En cambio, el neuroporo posterior se ocluye en el día 27 (periodo de 25 somitas). Después de ello, el sistema nervioso central forma una estructura tubular cerrada con porción caudal estrecha, la *médula espinal,* y porción cefálica mucho más ancha caracterizada por varias dilataciones, las *vesículas cerebrales* (ver capítulo 15).

Para la fecha en que se ha cerrado el tubo neural, se tornan visibles en la región cefálica del embrión dos derivados ectodérmicos adicionales, la *placoda auditiva* y la *placoda del cristalino* (fig. 5-4, *B*). La placoda auditiva está situada dorsalmente en relación con el segundo

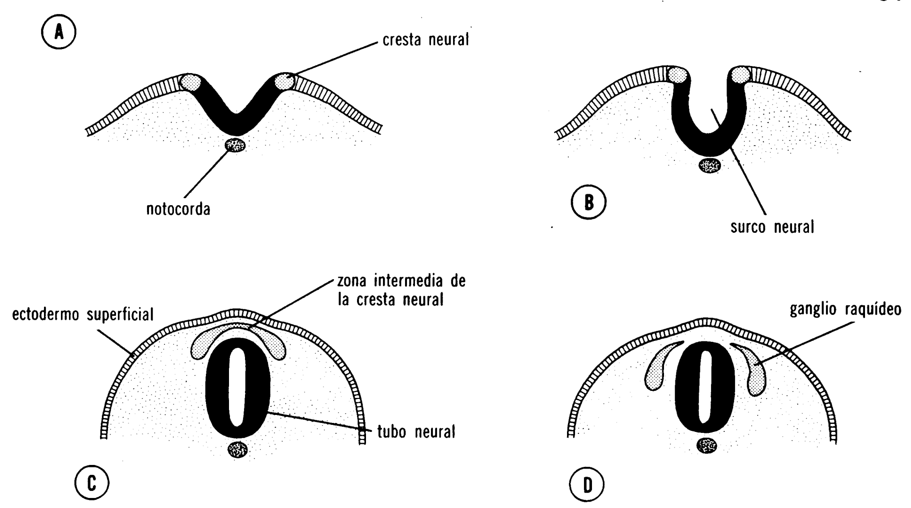


FIG. 5-2. *Esquemas de varios cortes transversales de embriones en etapas sucesivas del desarrollo, en los cuales se advierte la formación de pliegues neurales, surco neural y tubo neural. Las células de la cresta neural, que en etapa inicial forman una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo de la superficie (C), ulteriormente originarán los ganglios sensitivos raquídeos y craneales (D).*

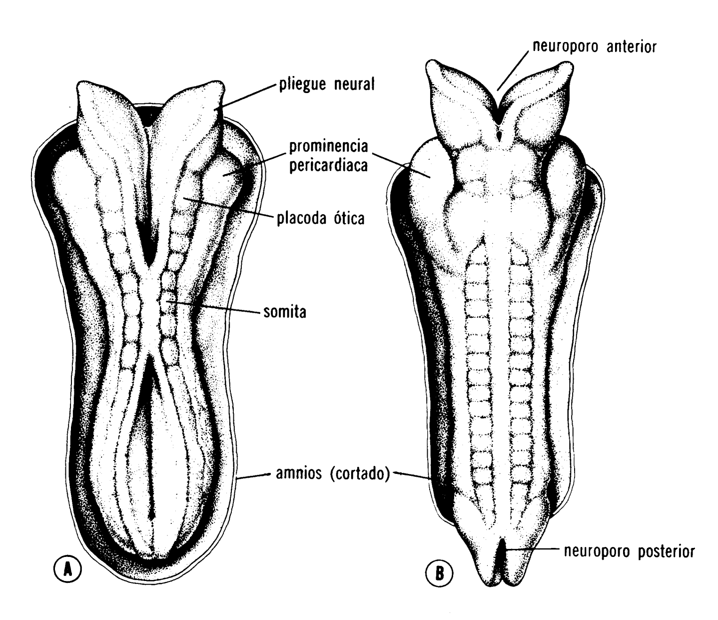


FIG. 5-3. A, *Vista dorsal de un embrión humano de 22 días, aproximadamente. (Según Payne, con modificaciones.) A cada lado del tubo neural se advierten siete somitas netos.* B, *Embrión humano de 23 días, aproximadamente, visto por su cara dorsal. (Según Corner, con modificaciones.) Adviértase el abultamiento pericardiaco a cada lado de la línea media en la porción cefálica del embrión.*

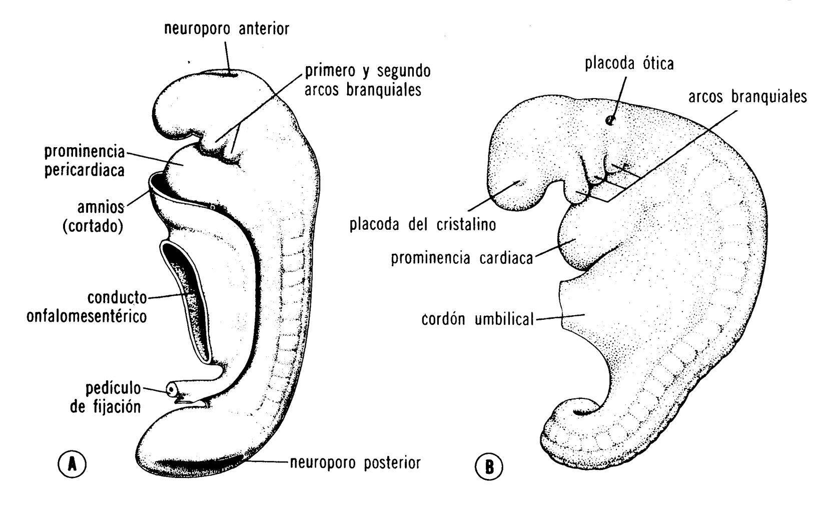


FIG. 5-4. A, *Embrión de 14 somitas (aproximadamente 25 días) visto por el lad*. *izquierdo. Adviértanse la prominencia pericardiaca y los dos primeros arcos branquiale*. *separados por el primer surco branquial. (Según Heuser.)* B, *Esquema de un embrión de 25 somitas, de unos 28 días de edad, visto por su lado izquierdo. Se advierten los tres primeros arcos branquiales y las placodas auditiva y del cristalino. (Según Streeter, con modificaciones.)*

surco branquial y forma un engrosamiento ectodérmico manifiesto en la cara externa del embrión. En el desarrollo ulterior, la placoda auditiva se invagina y aparece la *fosa auditiva;* para el final de la cuarta semana, esta fosa queda cubierta por el ectodermo superficial, y de esta manera se forma la *vesícula auditiva* (ver capítulo 17). Al mismo tiempo, aproximadamente, aparece la *placoda del cristalino* por inducción de una evaginación del cerebro, la *vesícula óptica;* esta placoda también experimenta invaginación y durante la quinta semana deja de estar en contacto con el ectodermo de la superficie y forma la *vesícula del cristalino* (ver capítulo 16).

En resumen: la hoja germinativa ectodérmica origina lo siguiente: 1) sistema nervioso central; 2) sistema nervioso periférico, y 3) epitelio sensorial de los órganos de los sentidos. Además, las siguientes estructuras derivan del ectodermo: epidermis, que incluye pelo, uñas y glándulas subcutáneas; hipófisis; capa de esmalte de los dientes y revestimiento epitelial de otros órganos, que se describen más adelante.

Hoja germinativa mesodérmica

El contorno externo del embrión es modificado en gran medida por la formación de los *somitas,* una serie de bloques de tejido mesodérmico situados a cada lado de la línea media; por ello, nos referiremos brevemente al desarrollo y la diferenciación de estas estructuras.

En etapa inicial, las células de la hoja germinativa mesodérmica forman una lámina delgada de tejido laxo a cada lado de la línea media (fig. 5-5, *A*). Sin embargo, hacia el decimoséptimo día, algunas de las células cerca de la línea media proliferan y forman una masa engrosada de tejido, llamada *mesodermo paraaxil* (fig. 5-5, *B*). Más hacia los

lados, la hoja mesodérmica sigue siendo delgada y se llama *lámina lateral;* por virtud de la aparición y la fusión ulterior de muchas cavidades intercelulares en la lámina lateral, el tejido queda dividido en dos hojas (fig. 5-5, *B, C);* a saber: 1) la primera capa, que se continúa con el mesodermo extraembrionario que cubre al amnios, se llama *mesodermo somático* o *parietal;* 2) la segunda hoja se continúa con el mesodermo que reviste el saco vitelino, y se llama *mesodermo esplácnico* o *visceral* (fig. 5-5, *C, D).* Estas dos capas juntas revisten una cavidad neoformada, el *celoma intraembrionario,* que a cada lado del embrión se continúa con el *celoma extraembrionario.* En etapa inicial, el tejido que conecta el mesodermo paraaxil y la lámina lateral se llama *mesodermo intermedio* (fig. 5-5, *B, D).*

Hacia el final de la tercera semana, el mesodermo paraaxil a cada lado del tubo neural se separa en bloques segmentados de células epitelioides, los *somitas.* El primer par de somitas aparece en la región cefálica del embrión, y desde este sitio se forman nuevos somitas en dirección craneocaudal, hasta que al final de la quinta semana hay, aproximadamente, de 42 a 44 pares (figs. 5-3 y 5-4).[1] Los pares de somitas son estos: cuatro occipitales, ocho cervicales, 12 dorsales o torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y ocho a 10 coccígeos. En etapas ulteriores, desaparecen el primer somita occipital y los últimos cinco a siete somitas coccígeos. Durante esta etapa del desarrollo, la edad del embrión suele expresarse según el número de somitas, pues son uno de sus caracteres externos más notables. Fundándose en embriones descritos por varios autores, en el cuadro 5-1 se presenta la edad aproximada del embrión relacionándola con el número de somitas.[2-4]

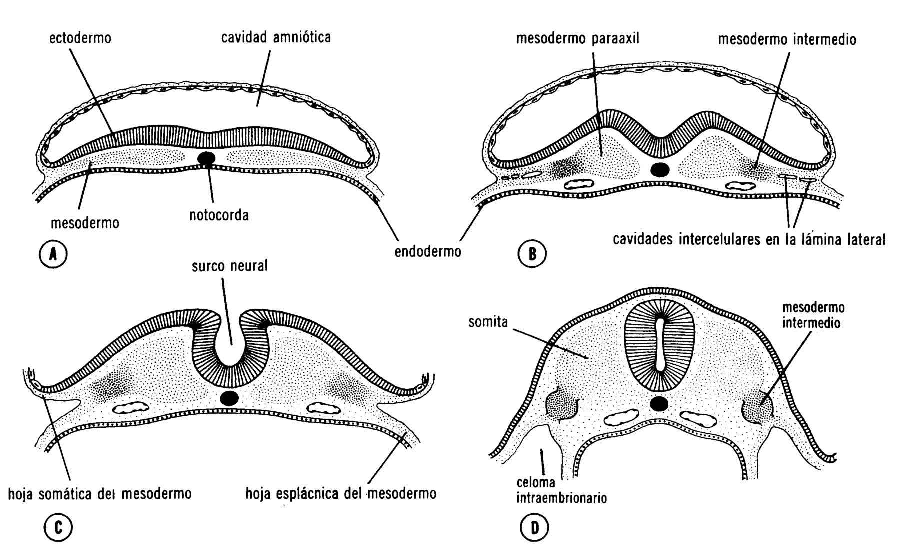


FIG. 5-5. *Cortes transversales donde se advierte el desarrollo de la hoja germinativa mesodérmica.* A, *17 días.* B, *19 días.* C, *20 días.* D, *21 días. La hoja delgada de tejido mesodérmico origina el mesodermo paraaxil (los futuros somitas), el mesodermo intermedio (las unidades excretorias futuras) y la lámina lateral, que se desdobla en hojas de mesodermo somático y esplácnico que revisten el celoma intraembrionario.*

Cuadro 5-1

NÚMERO DE SOMITAS EN RELACIÓN CON LA EDAD APROXIMADA EN DÍAS

Edad aproximada (días)	*Núm. de somitas*	*Edad aproximada (días)*	*Núm. de somitas*
20	1 a 4	25	17 a 20
21	4 a 7	26	20 a 23
22	7 a 10	27	23 a 26
23	10 a 13	28	26 a 29
24	13 a 17	30	34 a 35

DIFERENCIACIÓN DEL SOMITA. Hacia el comienzo de la cuarta semana, las células epitelioides que forman las paredes ventral y medial del somita se caracterizan por proliferación intensa (fig. 5-6, *A, B*). Poco a poco pierden la forma epitelial, se tornan polimorfas y emigran hacia la notocorda (fig. 5-6, *B*). Estas células, llamadas en conjunto *esclerotoma,* forman un tejido laxo llamado *mesénquima* o *tejido conectivo joven.* Uno de los caracteres principales de las células mesenquimatosas es la capacidad para convertirse por diferenciación en muy distintas formaciones.[5-7] Pueden transformarse en *fibroblastos,* relacionados con la formación de fibras reticulares, colágenas y elásticas, como se observan en el tejido conectivo; en *condroblastos,* que participan en la formación de cartílago, o en *osteoblastos,* que guardan relación con la osteogénesis (ver capítulo 9).

Después que las células del esclerotoma se han desplazado en dirección ventral e interna, la pared dorsal restante del somita, que en esta etapa se llama *dermatoma* o *dermatómera,* da origen a una nueva capa de células, que está directamente en contacto con su superficie interna (fig. 5-6, *C*).[8] Las células de esta hoja se caracterizan por tener núcleo pálido y nucléolos teñidos de obscuro, y no se dividen ulteriormente. El tejido formado de esta manera se llama *miotoma;* cada miotoma brinda la musculatura para el segmento que le corresponde (ver capítulo 10).

Después que las células del dermatoma han formado el miotoma, pierden los caracteres epiteliales y se extienden debajo del ectodermo suprayacente (fig. 5-6, *D*); en este sitio forman la *dermis* y el tejido subcutáneo (ver capítulo 19).

MESODERMO INTERMEDIO. Este tejido, que conecta pasajeramente el mesodermo paraaxil con la lámina lateral (fig. 5-5, *D*), presenta diferenciación por completo distinta de la que ocurre en los somitas. En las regiones cervical y dorsal superior origina acúmulos celulares de disposición segmentaria (los futuros *nefrotomas*); en cambio, en dirección más caudal produce una masa no segmentada de tejido que recibe el nombre de *cordón nefrógeno.* A partir de esta porción parcialmente segmentada y parcialmente no segmentada del mesodermo intermedio se desarrollan las unidades excretorias del aparato urinario (ver capítulo 11).

HOJAS SOMÁTICA Y VISCERAL DEL MESODERMO. Estas hojas, que derivan de la lámina lateral y del revestimiento del celoma intraembrionario (fig. 5-5, *C, D*) forman las *membranas mesoteliales* o *serosas* de las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (ver capítulo 14).

SANGRE, VASOS SANGUÍNEOS Y TUBO CARDIACO. Hacia la mitad de la tercera semana las células mesodérmicas situadas a cada lado de la línea media y por delante de la lámina procordal se convierten por diferenciación en células que originan sangre y vasos sanguíneos. Estas células, llamadas *angioblastos,* forman acúmulos y cordones aislados *(islotes celulares angiógenos),* que gradualmente experimentan canalización por confluencia de hendiduras intercelulares (fig. 5-7). Las células centrales originan las células sanguíneas primitivas, y las de la periferia se apla-

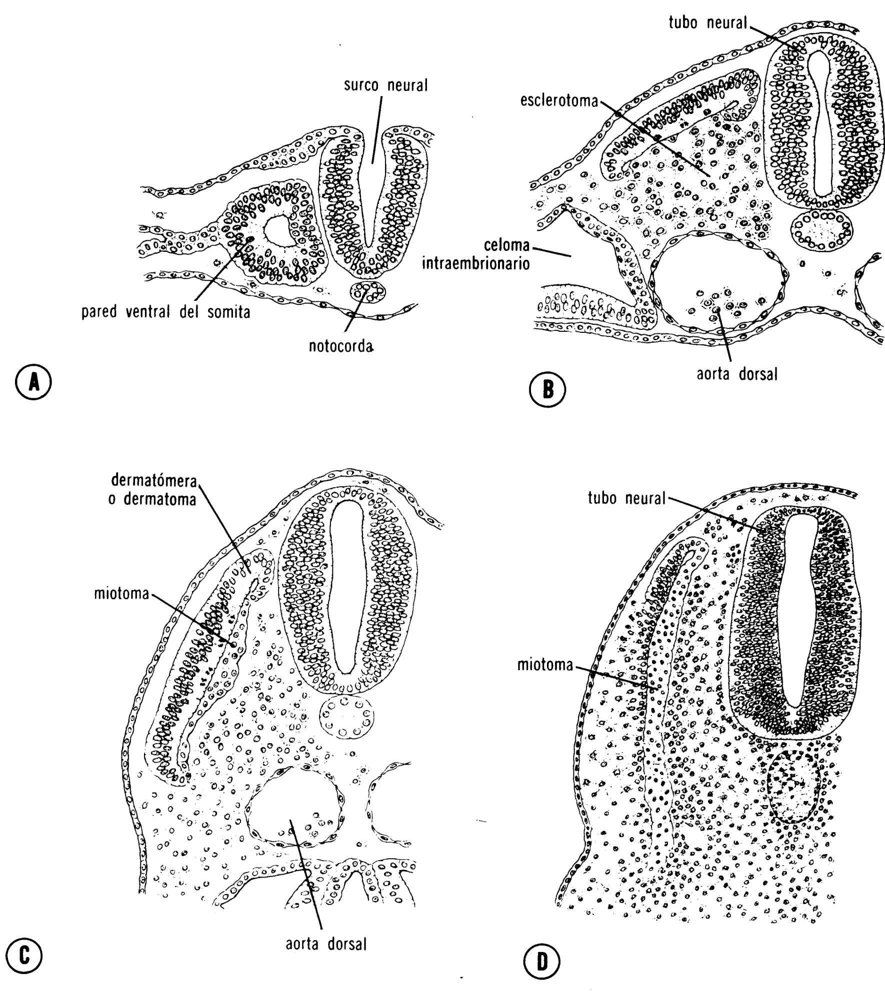


FIG. 5-6. *Periodos sucesivos del desarrollo del somita.* A, *Las células mesodérmicas tienen disposición epitelioide alrededor de una cavidad pequeña.* B, *A causa de proliferación de las paredes ventral y medial del somita, las células pierden la disposición epitelial y emigran en dirección de la notocorda; estas células se llaman esclerotoma. C, La pared dorsal del somita produce una nueva capa celular, el miotoma.* D, *Después de extenderse el miotoma en dirección ventral, las células del dermatoma pierden el aspecto epitelial, se extienden debajo del ectodermo suprayacente y forman la dermis.*

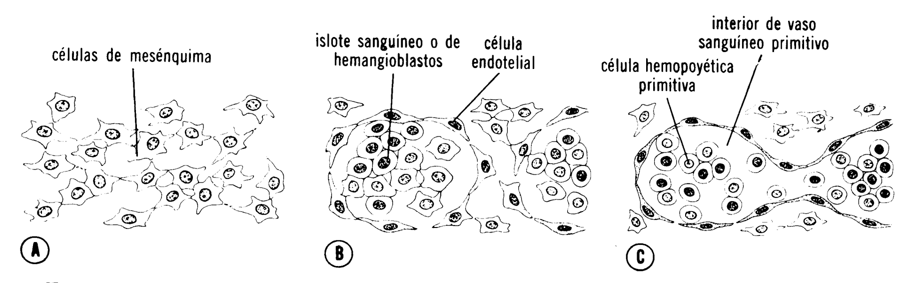


Fig. 5-7. *Periodos sucesivos de la formación de los vasos sanguíneos.* A, *Células mesenquimatosas no diferenciadas.* B, *Formación de islotes sanguíneos o de hemangioblastos.* C, *Capilar primitivo. Adviértase que las células mesenquimatosas se convierten por diferenciación en células sanguíneas primitivas y en células endoteliales.*

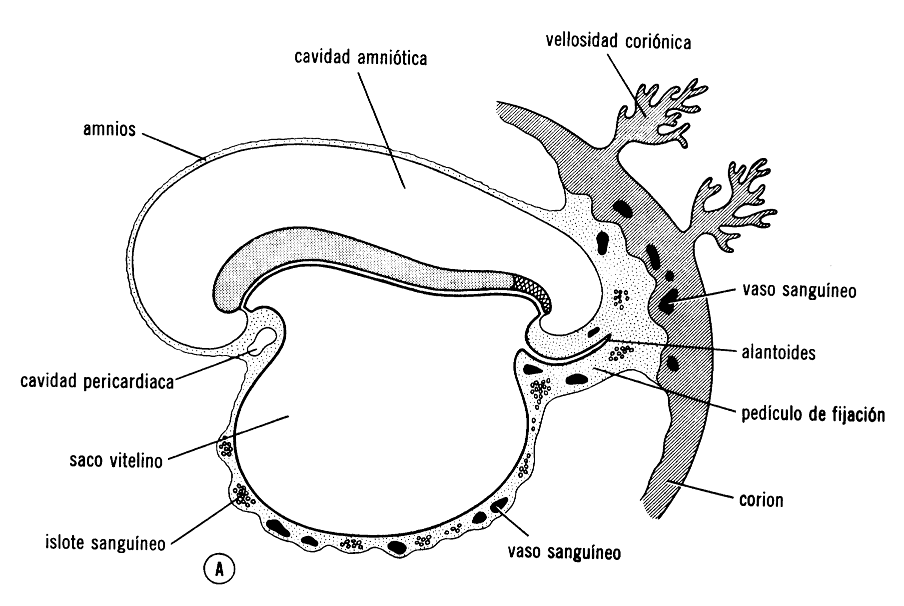


Fig. 5-8. *Formación extraembrionaria de vasos sanguíneos en corion, pedículo de fijación y pared del saco vitelino en un embrión presomita de 19 días, aproximadamente. (Según Keibel y Elze, con modificaciones.)*

nan y forman las *células endoteliales* que revisten los *islotes de hemangioblastos* o *islotes sanguíneos* (fig. 5-7, *B, C*). Los islotes de hemangioblastos se acercan rápidamente por gemación de las células endoteliales, y después de fusionarse originan vasos de pequeño calibre.

La formación de células y vasos sanguíneos no se circunscribe al embrión propiamente dicho, pues también ocurre en el mesodermo extraembrionario de los troncos de las vellosidades, del pedículo de fijación y en la pared del saco vitelino (fig. 5-8). Por gemación ininterrumpida, los vasos extraembrionarios se ponen en contacto con los intraembrionarios, y de esta manera quedan conectados embrión y placenta.

Los vasos que forman el *tubo cardiaco* se producen tal como describimos para los demás vasos intraembrionarios; sin embargo, a causa del encorvamiento cefalocaudal y del plegamiento lateral del disco embrionario, es algo más difícil comprender la formación y la situación del corazón (ver capítulo 12).

Además de los derivados principales de la capa germinativa mesodérmica que describimos brevemente, se considera que los siguientes tejidos y órganos derivan del mesodermo: 1) tejido conectivo, cartílago y hueso; 2) músculos estriados y lisos; 3) células sanguíneas y linfáticas y paredes de corazón, vasos linfáticos y sanguíneos; 4) riñones, gónadas y los conductos correspondientes; 5) porción cortical de la glándula suprarrenal, y 6) bazo.

Hoja germinativa endodérmica

En etapa inicial, la hoja germinativa endodérmica tiene forma de disco aplanado íntimamente unido al ectodermo (fig. 5-9, *A*). Sin embargo, al desarrollarse y crecer el tubo neural y, sobre todo, las vesículas cerebrales, el disco embrionario comienza a sobresalir en la cavidad amniótica y muestra encorvamiento notable en dirección cefalocaudal; este encorvamiento alcanza mayor grado en las regiones de la cabeza y la cola, donde se forman las llamadas *curvaturas cefálica* y *caudal* (figura 5-9).

Como consecuencia del encorvamiento cefalocaudal, una porción cada vez mayor del saco vitelino endodérmico queda incluida en el cuerpo del embrión propiamente dicho (fig. 5-9, *C*). En la región anterior del embrión el endodermo forma el *intestino anterior,* y en la región de la cola el *intestino posterior;* la porción intraembrionaria del saco vitelino situada entre los intestinos anterior y posterior se llama *intestino medio.* El límite poco neto entre el intestino medio y el anterior se llama *vestíbulo intestinal anterior;* el que separa el intestino medio del posterior es el *vestíbulo intestinal posterior.* El intestino medio durante cierto tiempo comunica con el saco vitelino por virtud de un pedículo ancho, el *conducto onfalomesentérico* o *vitelino* (fig. 5-9, *D*). Este conducto en etapa inicial es ancho, pero al crecer ulteriormente el embrión se torna angosto y mucho más largo.

Al propio tiempo que presenta encorvamiento cefalocaudal, el disco embrionario se pliega en dirección lateral (fig. 5-10, *A* a *C*). A causa de este repliegue, el disco embrionario aplanado adquiere aspecto redondeado y se forma la pared abdominal o ventral. De manera análoga, el intestino primitivo se convierte en estructura tubular, que sólo comunica con el saco vitelino por un conducto estrecho (fig. 5-10, *B*).

En el extremo cefálico, el intestino anterior está limitado pasajeramente por la lámina procordal, membrana ectodérmica y endodérmica, que en esta etapa se llama membrana bucofaríngea (fig. 5-9, *A, C*). Para el final de la tercera semana se rompe la membrana bucofaríngea, se comunican cavidad amniótica e intestino primitivo (fig. 5-9, *D*). El intestino posterior termina en la *membrana cloacal* (fig. 5-9, *C*), que ulteriormente se dividirá en *membrana urogenital* y *membrana anal,* que experimentan rotura en etapa mucho más avanzada del desarrollo.

Al formarse la curvatura caudal, la *alantoides* queda incluida parcialmente en el cuerpo del embrión y se fija a la cara ventral del intestino posterior; la porción distal de la alantoides permanece en el pedículo de fijación (fig. 5-9, *D*).

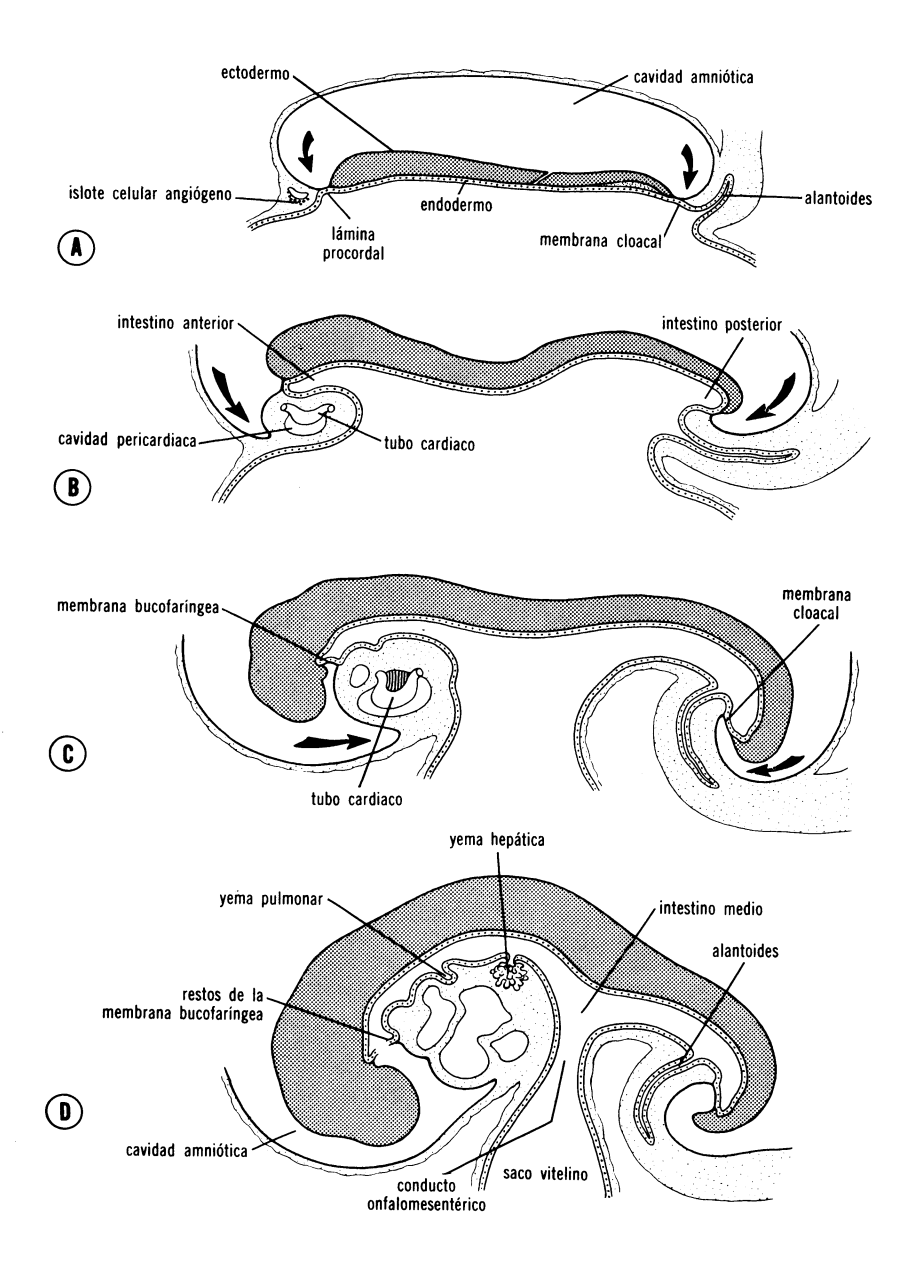


FIG. 5-9. *Esquema de cortes sagitales de embriones en diversas etapas de desarrollo, en los cuales se advierte la flexión cefalocaudal y el efecto que tiene sobre la posición de la cavidad revestida de endodermo y del corazón.* A, *Embrión presomita.* B, *Embrión de 7 somitas.* C, *Embrión de 14 somitas.* D, *Al final del primer mes de desarrollo.*

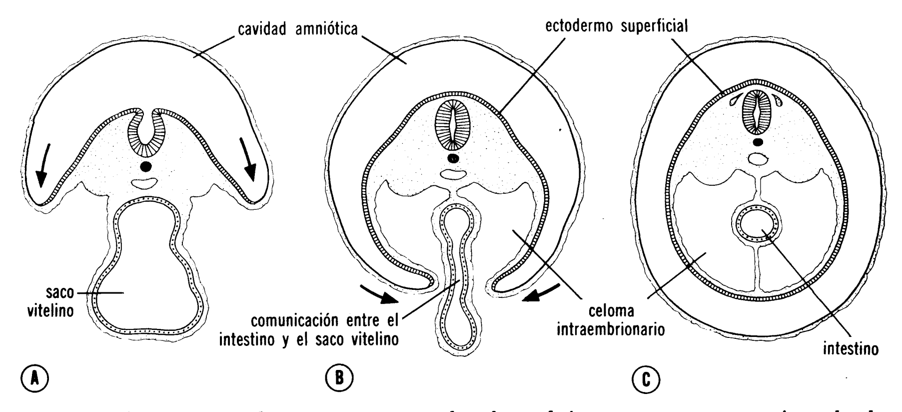


FIG. 5-10. *Esquema de cortes transversales de embriones en etapas sucesivas de desarrollo; obsérvese el efecto que tiene el encorvamiento lateral sobre la cavidad revestida de endodermo. Adviértase en la figura B la conexión entre el intestino y el saco vitelino. En esta etapa de desarrollo, el celoma intraembrionario comunica ampliamente con el celoma extraembrionario.*

En el ser humano, el saco vitelino tiene carácter vestigial y probablemente tenga función de nutrir únicamente en etapas incipientes del desarrollo. Nunca alcanza más de 5 mm de diámetro, y en el segundo mes de la vida intrauterina suele presentarse a lo largo del cordón umbilical.

En resumen: la hoja germinativa endodérmica en etapa inicial forma el revestimiento epitelial del intestino primitivo y las porciones intraembrionarias de alantoides y conducto vitelino (fig. 5-11, *A, B*). En etapa más avanzada del desarrollo origina lo siguiente: 1) revestimiento epitelial de aparato respiratorio; 2) parénquima de amígdalas, tiroides, paratiroides, timo, hígado y páncreas (ver capítulo 13); 3) revestimiento epitelial de parte de la vejiga y la uretra (ver capítulo 11), y 4) revestimiento epitelial de la caja del tímpano y la trompa de Eustaquio (ver capítulo 17).

Aspecto externo del embrión al final del segundo mes de desarrollo

El aspecto externo del embrión es modificado en gran medida por la formación de extremidades, cara, oídos, nariz y ojos. Aunque la edad del embrión hasta el final de la sexta semana suele expresarse según el número de somitas, en etapas ulteriores se indica por la longitud de

Cuadro 5-2

LONGITUD DE CRÁNEO A RABADILLA (C.R.) EN RELACIÓN CON LA EDAD APROXIMADA EN SEMANAS

Longitud C.R. (mm)	*Edad aproximada (semanas)*	*Longitud C.R. (mm)*	*Edad aproximada (semanas)*
5 a 8	5	17 a 22	7
10 a 14	6	28 a 30	8

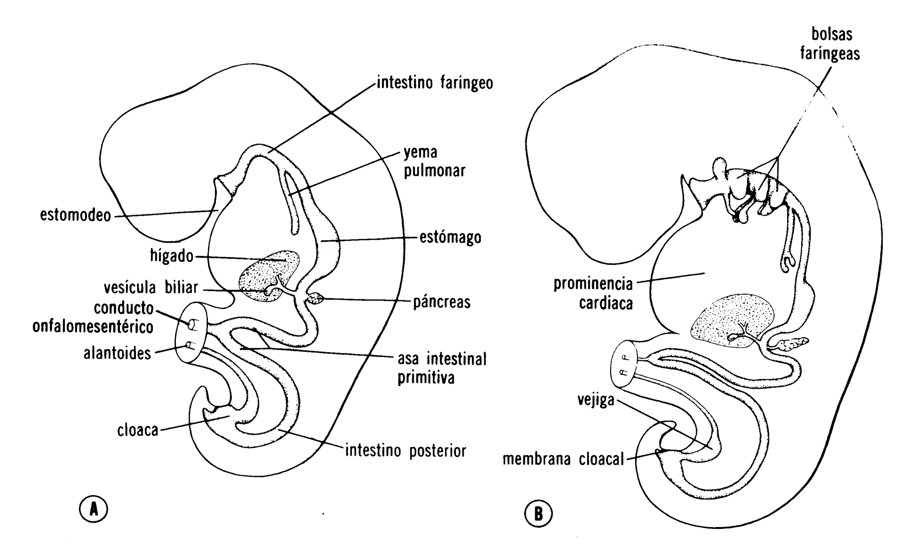


FIG. 5-11. *Esquemas de cortes sagitales de embriones en diversas etapas de desarrollo, donde se observan los derivados de la hoja germinativa endodérmica. Las bolsas faríngeas originan el parénquima de amígdalas, paratiroides y timo; el revestimiento epitelial de la caja del tímpano y la trompa de Eustaquio es formado por el revestimiento de la primera bolsa faríngea.*

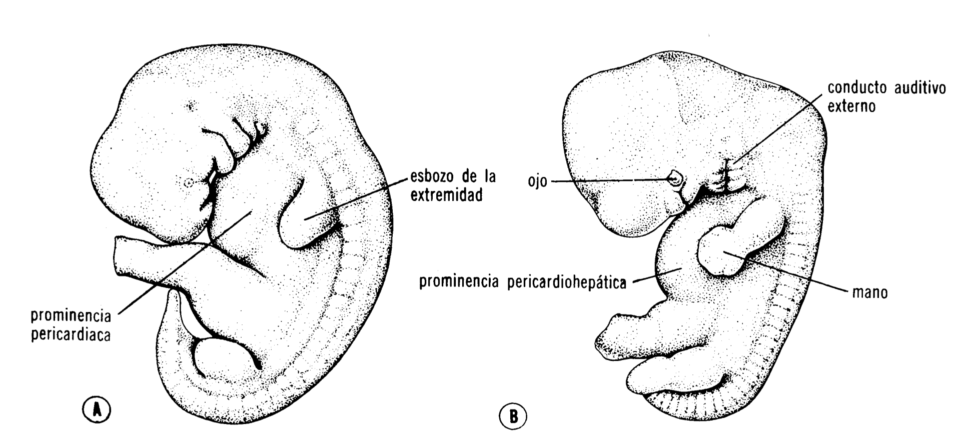
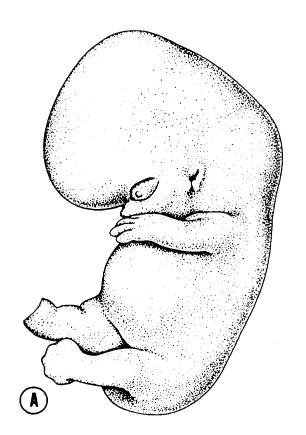


FIG. 5-12. A, *Esquema de un embrión humano de cinco semanas, visto por su lado izquierdo. La longitud de coronilla a rabadilla es de 7 mm, aproximadamente. Adviértanse los esbozos de las extremidades, en forma de pala de remo, y los arcos branquiales. (Según Streeter.)* B, *Esquema de un embrión humano de seis semanas, visto por su lado izquierdo. La longitud de coronilla a rabadilla es de 13 mm, aproximadamente. El esbozo de la extremidad superior presenta porción terminal aplanada con cuatro surcos dispuestos de manera radiada. Adviértanse la formación del ojo y el conducto auditivo externo limitado por tres prominencias que provienen de los arcos mandibular y hioideo. (Según Streeter, con modificaciones.)*



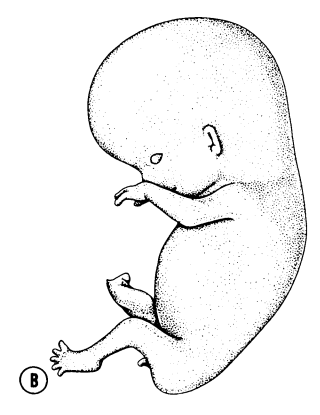


FIG. 5-13. A, *Esquema de un embrión humano de siete semanas, visto por el lado izquierdo. Longitud coronilla a rabadilla, 18 mm, aproximadamente. El desarrollo de las extremidades superiores es más avanzado que el de las inferiores. (Según Streeter, con modificaciones.)* B, *Dibujo de un embrión de ocho semanas, visto por su lado izquierdo; longitud coronilla a rabadilla, 30 mm, aproximadamente. Adviértase el volumen de la cabeza en comparación con el del resto del cuerpo. No hay párpados y los ojos están completamente abiertos. (Según Streeter, con modificaciones.)*

cráneo a rabadilla (C.R.) y se expresa en milímetros. Es la distancia que hay desde el vértice cefálico hasta el punto situado entre las porciones más salientes de los glúteos. A causa de que varía mucho el grado de flexión de un embrión a otro, es comprensible que las medidas que se presentan en el cuadro 5-2 sólo pueden ser indicación aproximada de la edad verdadera del embrión.[9]

Hacia el comienzo de la quinta semana, aparecen los esbozos de las extremidades superiores e inferiores en forma de yemas semejantes a palas de remo (fig. 5-12, *A*). Las anteriores están situadas dorsalmente en relación con el abultamiento pericardiaco a la altura de los somitas cuarto cervical a primero dorsal, lo cual explica que la extremidad superior sea inervada por el plexo braquial. Las yemas o esbozos de las extremidades inferiores aparecen algo más tarde, caudalmente al sitio de fijación del pedículo umbilical, a nivel de los somitas lumbares y los sacros superiores. Al continuar el crecimiento, la porción proximal de los esbozos se aplana y queda separada por una constricción circular del segmento más proximal y cilíndrico. Poco después aparecen cuatro surcos radiales que separan cinco áreas algo más anchas en la porción distal de los esbozos y anuncian la formación de los dedos (fig. 5-12, *B*). Mientras se están formando los dedos de manos y pies un segundo estrechamiento divide la porción proximal de los esbozos en dos segmentos, y pueden identificarse las tres partes características de las extremidades del adulto (fig. 5-13, *A, B*). Durante la formación, los esbozos de las extremidades experimentan notable modificación en la orientación. En etapa inicial sobresalen perpendicularmente del cuerpo, pero al desarrollarse las articulaciones de codos y rodillas las porciones distales se encorvan ventralmente. Por último, las extremidades superiores e inferiores experimentan torsión de 90° sobre el eje longitudinal, pero en dirección opuesta, de manera que los codos quedan orientados hacia el dorso, y las rodillas ventralmente.

Bibliografía

1. AREY, L. B. The history of the first somite in human embryos. Contrib. Embryol., **27:** 233, 1938.
2. STREETER, G. L. Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13-20 somites, and age group XII, 21-29 somites. Contrib. Embryol., **30:** 211, 1942.
3. STREETER, G. L. Developmental horizons in human embryos: age group XIII, embryos 4 or 5 mm. long, and age group XIV, indentation of lens vesicle. Contrib. Embryol., **31:** 26, 1945.
4. DAVIS, C. L. Description of a human embryo having 20 paired somites. Contrib. Embryol., **15:** 1, 1923.
5. BLOOM, W. Cellular differentiation and tissue culture. Physiol. Rev., **17:** 589, 1937.
6. FISHER, F. *Biology of Tissue Cells.* Cambridge University Press, London, 1946.
7. WILLIER, B. H., WEISS, P. A., AND HAMBURGER, V. *Analysis of Development.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1955.
8. LANGMAN, J., AND NELSON, G. R. A radioautographic study of the development of the somite in the chick embryo. J. Embryol. exp. Morph., **19:** 217, 1968.
9. STREETER, G. L. Developmental horizons in human embryos: age groups XV, XVI, XVII, and XVIII (the third issue of a survey of the Carnegie Collection). Contrib. Embryol., **32:** 133, 1948.

CAPITULO 6

Desarrollo del feto, las membranas fetales y la placenta (tercero a décimo meses de desarrollo)

* **DESARROLLO DEL FETO**
* **DESARROLLO DE MEMBRANAS FETALES Y PLACENTA:** *corion frondoso; corion leve; decidua basal; decidua capsular; tabique decidual; cotiledones*
* **FUNCIONES DE LA PLACENTA:** *barrera placentaria; transmisión de anticuerpos; producción de hormonas*
* **AMNIOS Y CORDON UMBILICAL:** *hernia umbilical fisiológica; hidramnios*
* **MEMBRANAS FETALES EN GEMELOS:** *gemelos dicigóticos; gemelos monocigóticos; gemelos unidos*

Desarrollo del feto

El periodo comprendido desde el comienzo del tercer mes hasta el final de la vida intrauterina se llama *periodo fetal.* Se caracteriza por crecimiento rápido del cuerpo; la diferenciación ulterior de los tejidos tiene importancia secundaria.[1] Durante este periodo, la edad del feto suele expresarse por la longitud de coronilla a rabadilla (C.R.) (talla en posición sentada), o por la longitud de coronilla a talón (C.T.), medida desde el vértice de la cabeza hasta el talón (talla en posición de pie). En el cuadro 6-1, fundado en mediciones publicadas por varios autores, se presenta la edad del feto en meses lunares relacionándola con las longitudes C.R. y C.T.; además, se indica el peso, en promedio.

Una de las modificaciones más notables que ocurren en la vida fetal es que el desarrollo de la cabeza se torna más lento en comparación con el del resto del cuerpo. Al comenzar el tercer mes, a la cabeza corresponde la mitad, aproximadamente, de la longitud C.R.; para el comienzo del quinto mes le corresponde una tercera parte de la longitud C.T., y en el neonato, una cuarta parte (fig. 6-1).

Durante el tercer mes la cara adquiere aspecto más humano Los ojos, en etapa inicial orientados lateralmente, quedan situados en la superficie ventral de la cara; las orejas están situadas cerca de su posición definitiva a los lados de la cabeza; las extremidades alcanzan su longitud adecuada en comparación con el resto del cuerpo, aunque las

Cuadro 6-1

AUMENTO DE LA LONGITUD Y EL PESO DURANTE EL PERIODO FETAL

Edad (meses lunares)	*Longitud C.R. (cm)*	*Longitud C.T. (cm)*	*Peso (g)*
3	5 a 6	7	20
4	10	15	120
5	15	23	300
6	20	30	640
7	23	35	1 230
8	27	40	1 700
9	30	45	2 300
10	34	50	3 250

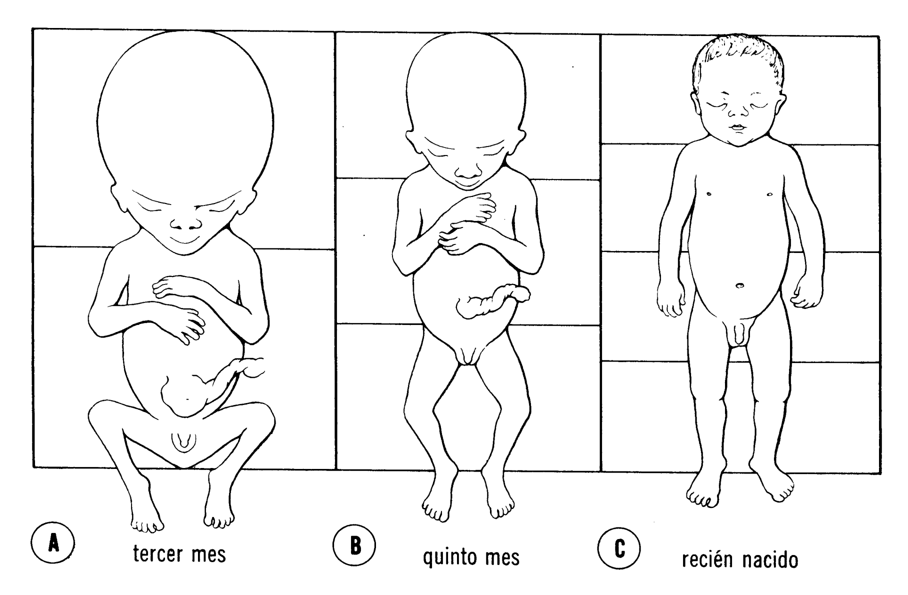


FIG. 6-1. *Esquemas en los cuales se advierte el volumen de la cabeza en relación con el del resto del cuerpo en varias etapas del desarrollo.* A, *Adviértase la tumefacción del cordón umbilical donde se inserta en la pared abdominal, que depende de hernia de las asas intestinales hacia la cavidad extracelómica en el cordón umbilical (fig. 6-7).*

inferiores son aún algo más cortas y menos desarrolladas que las superiores; por último, los genitales externos se desarrollan lo suficiente para estimar el sexo del feto por inspección.

En el curso del cuarto y el quinto meses el feto aumenta de longitud rápidamente, y hacia el final de la primera mitad de la vida intrauterina la talla en posición de pie (longitud C.T.) es de 23 cm, aproximadamente (longitud C.R., 15 cm); esto es: 50 por 100 de la longitud del neonato, aproximadamente. Sin embargo, el peso del feto aumenta poco durante este periodo, y para el final del quinto mes todavía no alcanza 500 g; durante la segunda mitad de la vida intrauterina el peso fetal aumenta mucho, particularmente en los dos y

medio últimos meses, cuando adquiere 50 por 100 del peso a término (alrededor de 3 200 g). En etapa inicial, el feto tiene aspecto arrugado por la falta de tejido conectivo subyacente; sin embargo, en los dos últimos meses se redondea el contorno corporal al depositarse grasa subcutánea. Para el final de la vida intrauterina la piel está cubierta de una substancia grasosa blanquecina, llamada *vernix caseosa* o *unto sebáceo,* constituida por los productos de secreción de las glándulas sebáceas.

Al finalizar el décimo mes lunar, el cráneo tiene mayor circunferencia que cualquiera otra porción del cuerpo, hecho importante en cuanto a su paso por el conducto del parto.

Desarrollo de las membranas fetales y la placenta

Al comenzar el segundo mes, el *trofoblasto* se caracteriza por abundantes vellosidades secundarias que le dan aspecto radiado notable (figura 6-2); las vellosidades están fijas en el mesodermo de la *placa coriónica* y se unen en la periferia a la decidua materna por virtud de

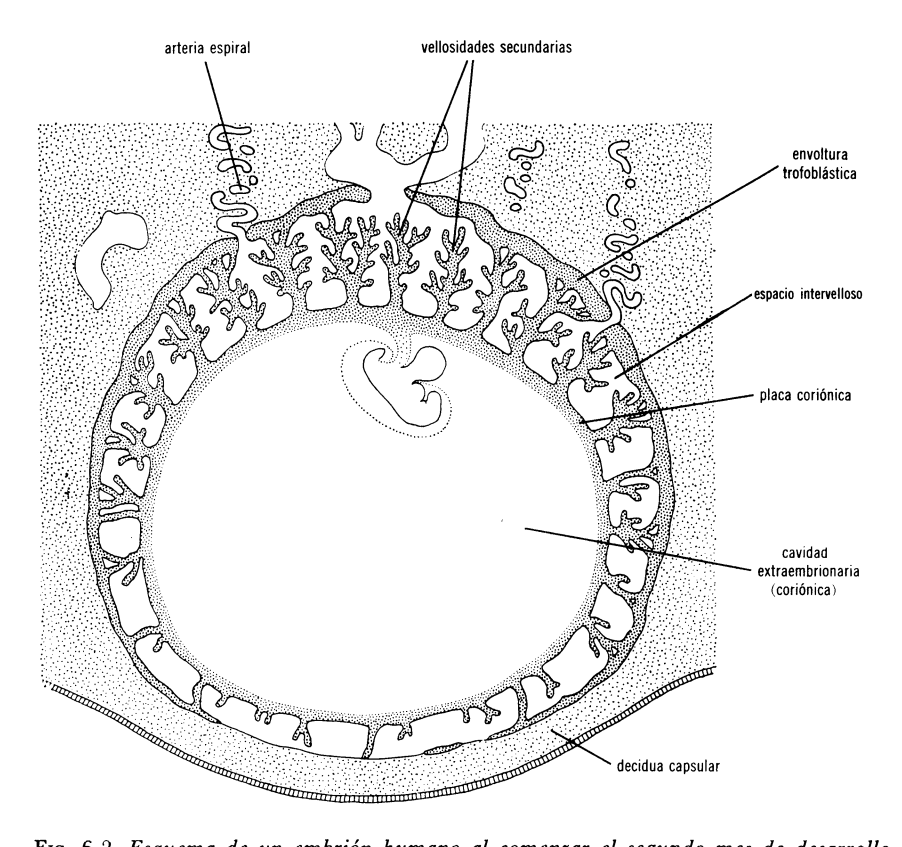


Fig. 6-2. *Esquema de un embrión humano al comenzar el segundo mes de desarrollo intrauterino. En el polo embrionario, animal o germinativo las vellosidades son abundantes y bien formadas; en el polo abembrionario o vegetativo son escasas y mal desarrolladas. (Según von Ortmann, con modificaciones.)*

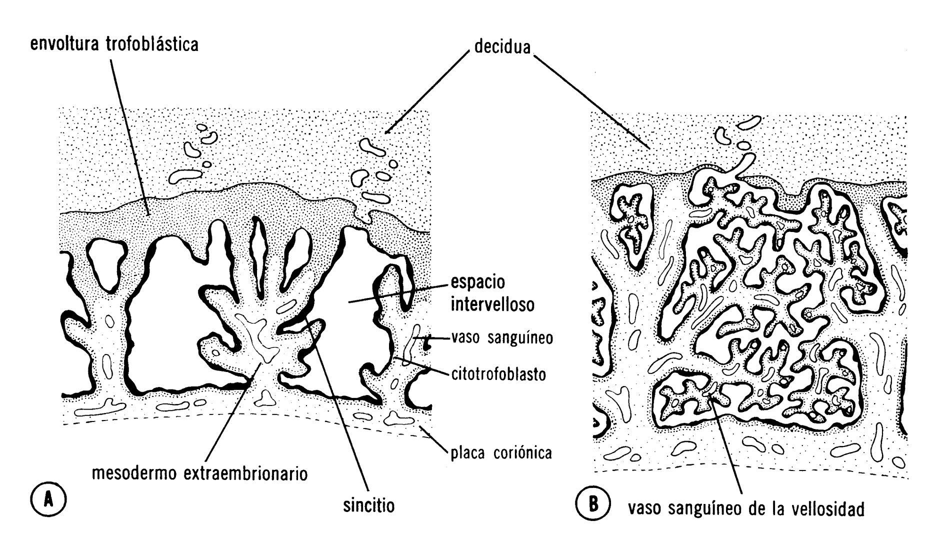


FIG. 6-3. *Estructura de las vellosidades en varias etapas de desarrollo.* A, *Durante la cuarta semana; adviértase que el mesodermo extraembrionario se introduce en el tronco de las vellosidades secundarias en dirección de la placa decidual o basal.* B, *Durante el cuarto mes; en muchas vellosidades menores la pared de los capilares está en contacto directo con el sincitio. (Según Starck, con modificaciones.)*

la *envoltura citotrofoblástica* o *trofoblástica.* La superficie de las vellosidades está formada por sincitio, que apoya sobre una capa de células citotrofoblásticas, las cuales, a su vez, cubren al centro del mesodermo vascularizado (fig. 6-3, *A*). El mesodermo en etapa inicial se presenta en el lado coriónico de las vellosidades, pero poco a poco se introduce hacia el lado decidual. El sistema capilar en el centro del tronco de la vellosidad pronto se pone en contacto con los capilares del corion y del pedículo de fijación, lo cual origina el sistema vascular extraembrionario (fig. 5-8). Este sistema, a su vez, se pone en contacto con los vasos intraembrionarios.

En los meses siguientes, de los troncos de las vellosidades salen abundantes prolongaciones pequeñas que se dirigen hacia los *espacios intervellosos* o *lacunares* circundantes. Estas vellosidades neoformadas al principio poseen las mismas capas que los troncos, pero hacia el comienzo del cuarto mes desaparecen las células citotrofoblásticas y también algunas de las células de tejido conectivo; en estas circunstancias, las circulaciones materna y fetal sólo están separadas por el sincitio y la pared endotelial de los vasos sanguíneos (fig. 6-3, *B*). La desaparición de las células citotrofoblásticas avanza desde las vellosidades menores hasta las mayores, aunque siempre persisten algunas en los troncos de las vellosidades. Sin embargo, en estos últimos los vasos sanguíneos del centro mesodérmico no participan en el recambio entre las dos circulaciones (fig. 6-3, *B*).

En las primeras semanas de desarrollo, las vellosidades cubren toda la superficie del corion (fig. 6-2); sin embargo, al avanzar la gestación ello se modifica. Las vellosidades en el polo embrionario siguen creciendo y dilatándose, lo cual origina el *corion frondoso;* las del polo

abembrionario o vegetativo degeneran, y para el tercer mes esta porción del corion es lisa y se llama *corion leve* o calvo (fig. 6-4, *A*).

La diferencia entre los polos embrionario y abembrionario del corion se manifiesta también en la estructura de la decidua. La porción decidual situada sobre el corion frondoso, llamada *decidua basal*, consiste en una capa compacta que guarda íntima relación con el corion, y a menudo se llama *placa basal* o *decidual*. La porción de la decidua sobre el polo abembrionario o vegetativo se denomina *decidua capsular* (figura 6-4, *A*). En etapa inicial es semejante a la decidua basal, pero al aumentar el volumen de la vesícula coriónica esta capa experimenta estiramiento y comienza a degenerar. En etapa ulterior, el corion leve se pone en contacto con el epitelio de la *decidua parietal* en el lado opuesto del útero, y las dos capas se fusionan (fig. 6-4, *B*). En estas circunstancias, queda obliterada la cavidad uterina. En consecuencia, la única porción funcional del corion es el corion frondoso y, junto con la decidua basal, forma la *placenta*.

Para el comienzo del cuarto mes, la placenta posee dos componentes; a saber: 1) *porción fetal*, formada por el corion frondoso, y 2) *porción materna*, formada por la decidua basal (fig. 6-4, *B*). En el lado fetal, la placenta es circundada por la *placa coriónica;* en el lado materno, la circunscribe la decidua basal, de la cual la *capa compacta*, llamada *placa basal* o *decidual*, es la porción más íntimamente incorporada en la placenta. En la llamada *zona de transición* se entremezclan las células de trofoblasto y deciduales. Esta zona, que corresponde al área de invasión de los tejidos uterinos por las células trofoblásticas, se ca-

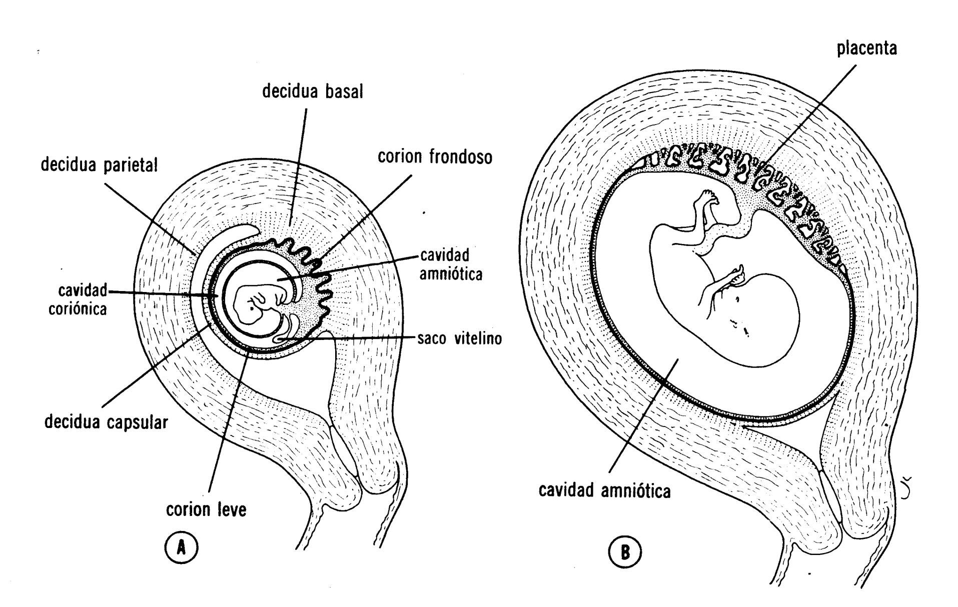


Fig. 6-4. *Dibujos que muestran la relación de las membranas fetales con la pared del útero.* A, *Final del segundo mes; obsérvese el saco vitelino en la cavidad coriónica, entre amnios y corion; en el polo abembrionario las vellosidades han desaparecido (corion leve).* B, *Final del tercer mes; amnios y corion se han fusionado y la cavidad uterina desapareció por fusión del corion leve y la decidua parietal.*

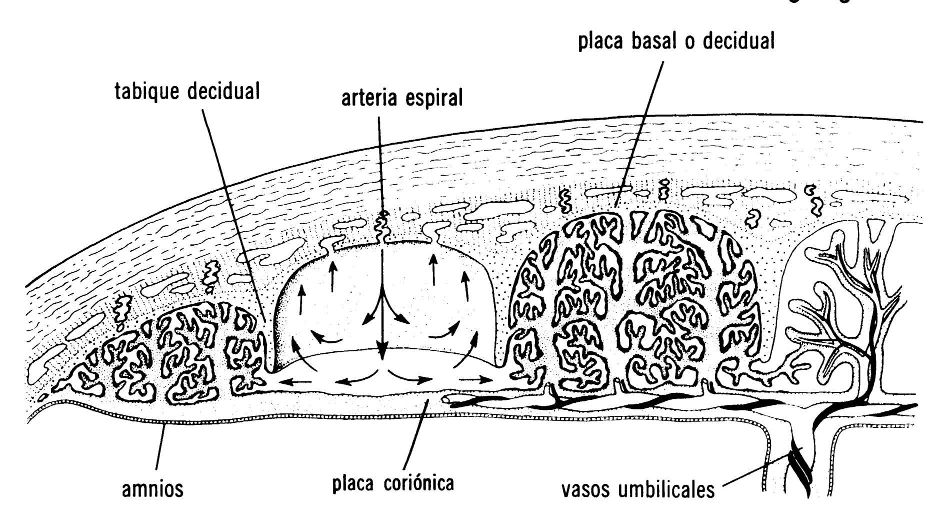


FIG. 6-5. *Esquema de la placenta en la segunda mitad de la gestación. Los cotiledones están parcialmente separados entre sí por tabiques deciduales (maternos). Adviértase que la mayor parte de la sangre intervellosa vuelve a la circulación materna por las venas endometriales en la placa basal o decidual; pequeño volumen entra a los cotiledones adyacentes. Los espacios intervellosos están revestidos de sincitio. (Según Ramsey y según Hamilton y Boyd, con modificaciones.)*

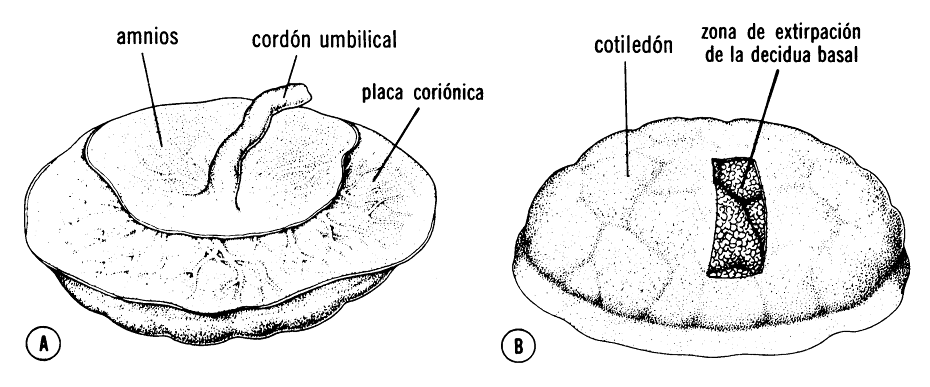


FIG. 6-6. *Dibujo de la placenta a término.* A, *Vista por el lado fetal; obsérvese que está cubierta por el amnios.* B, *Vista por el lado materno; adviértanse los cotiledones; en un segmento se extirpó la decidua.*

racteriza por células gigantes deciduales y sincitiales, y posee abundante material mucopolisacárido amorfo. Entre las placas coriónica y basal están los espacios intervellosos llenos de sangre materna y revestidos de sincitio de origen fetal. Las vellosidades arborescentes se desarrollan en el interior de los lagos sanguíneos intervellosos (fig. 6-3).

En el curso del cuarto y el quinto meses la decidua forma varios tabiques, los *tabiques deciduales,* que sobresalen en los espacios intervellosos pero no llegan a la placa coriónica (fig. 6-5); los tabiques poseen centro de tejido materno, pero la superficie está revestida de

una capa de células sincitiales.[2] A causa de la formación de estos tabiques, la placenta queda dividida en varios compartimientos, los *cotiledones* (fig. 6-6).

La forma en que los cotiledones reciben riego sanguíneo ha motivado discusión desde hace largo tiempo. En un principio se pensó que las arterias espirales de la decidua llegaban a los espacios intervellosos de un cotiledón por los tabiques maternos, y que la sangre venosa pasaba de un espacio intervelloso a otro y por último drenaba en el seno marginal en la periferia de la placenta.[3, 4] En la actualidad, se acepta, en general, que las arterias espirales atraviesan la placa decidual y se introducen en los espacios intervellosos con intervalos más o menos regulares.[5, 6] El calibre de la arteria espiral disminuye en el sitio donde atraviesa la placa decidual, de lo cual resulta aumento de la presión al llegar al espacio intervelloso. Esta presión en las arterias impulsa la sangre hacia los espacios intervellosos y baña en sangre oxigenada a las muchas arborescencias de las vellosidades.[7-9] Los orificios venosos que drenan los espacios intervellosos se advierten en toda la superficie de la placa decidual o basal, y la sangre de los lagos intervellosos vuelve a la circulación materna por estos orificios (fig. 6-5).

Por el crecimiento ininterrumpido del feto y el aumento de volumen del útero, la placenta también crece. El aumento de la superficie es paralelo, en números redondos, al del útero en expansión, y durante todo el embarazo cubre aproximadamente 25 a 30 por 100 de la superficie interna de la matriz. El aumento de grosor de la placenta depende de la arborización de las vellosidades ya presentes, y no de penetración en los tejidos maternos.[10]

En estado normal, los espacios intervellosos de la placenta plenamente desarrollada contienen 150 ml de sangre, aproximadamente, que se renuevan tres o cuatro veces por minuto.[11] La sangre se mueve siguiendo las vellosidades coriónicas, cuya superficie varía entre cuatro y 14 metros cuadrados. Sin embargo, debe recordarse que el recambio placentario no ocurre en todas las vellosidades, sino sólo en aquellas en las cuales los vasos fetales están en contacto íntimo con la membrana sincitial de revestimiento. En estas vellosidades, el sincitio a menudo presenta borde en cepillo que consiste en muchas microvellosidades, lo cual aumenta en gran medida el índice de recambio entre las circulaciones materna y fetal.[12]

La placenta a término es discoide, tiene diámetro de 15 a 25 cm y alrededor de 3 cm de grueso. Al ocurrir el nacimiento se desprende de la pared uterina, y 30 minutos después de la expulsión del producto, aproximadamente, es expulsada de la cavidad del útero. Al observar la placenta después del nacimiento por el lado decidual, se advierten patentemente 15 a 20 zonas algo salientes, los *cotiledones,* revestidos de una capa delgada de decidua basal y envoltura citotrofoblástica o trofoblástica (fig. 6-6, *B*). Los surcos que separan a los cotiledones son formados por los tabiques deciduales.

La superficie fetal de la placenta no presenta cotiledones y está cubierta completamente por la placa coriónica. Se advierten arterias y venas de grueso calibre, los *vasos coriónicos,* que convergen hacia el cordón umbilical (fig. 6-6, *A*). El corion, a su vez, está cubierto por el amnios. La inserción del cordón umbilical suele ser excéntrica, a veces incluso marginal. Sin embargo, en casos poco frecuentes se inserta en la membrana coriónica fuera de la placenta *(inserción velamentosa).*

Funciones de la placenta

Las funciones principales de la placenta son estas: 1) intercambio de productos metabólicos y gases entre la circulación materna y la fetal, sin que se mezclen ambas, y 2) producción de hormonas. La membrana divisoria entre las dos circulaciones, a menudo llamada *barrera placentaria,* consiste exclusivamente en tejidos fetales. En etapa incipiente presenta cuatro capas; a saber: 1) revestimiento endotelial de los vasos fetales; 2) tejido conectivo en el centro de las vellosidades; 3) capa citotrofoblástica, y 4) sincitio de revestimiento (fig. 6-3).

Sin embargo, del cuarto mes en adelante la barrera placentaria se adelgaza mucho, pues la mayor parte de las vellosidades pierden la capa citotrofoblástica y el tejido conectivo que rodea a los capilares fetales. El revestimiento endotelial de los vasos se pone en contacto íntimo con la membrana sincitial, lo cual aumenta mucho el índice de recambio.[13] En las etapas finales de la gestación, las vellosidades menores presentan una membrana muy delgada de dos capas, que separa las circulaciones materna y fetal; sin embargo, estas capas persisten constantemente.

Aunque en la mayor parte de las zonas la membrana sincitial se torna muy delgada, de cuando en cuando se observa un *nudo sincitial* engrosado con muchos núcleos; estos nudos a menudo se desprenden, llegan a los espacios intervellosos y pasan a la circulación materna. Se han descubierto masas sincitiales voluminosas y multinucleadas en la circulación materna, y pueden formar émbolos en pulmón y otros órganos.

Dado que la sangre materna en los espacios intervellosos está separada de la sangre fetal por la barrera placentaria, derivado coriónico, se considera que la placenta humana es de tipo *hemocorial.*

Además del recambio de gases, electrólitos, aminoácidos, carbohidratos, grasas y otros productos metabólicos, la placenta es importante para *transmisión de anticuerpos.* En etapa inicial, se consideró que las macromoléculas voluminosas de la índole de globulinas gamma maternas podían atravesar la barrera placentaria únicamente en caso de presentar solución de continuidad. Aunque ya se ha comprobado repetidamente paso de anticuerpos de la circulación materna al feto, se desconoce el mecanismo de transporte.[14, 15] Lo más probable es que los anticuerpos sean captados por pinocitosis del sincitiotrofoblasto, y ulteriormente transportados a los capilares fetales. De esta manera, el feto adquiere anticuerpos maternos contra enfermedades infecciosas de la índole de difteria, viruela, sarampión y otras más.

Tiene gran importancia la llamada incompatibilidad Rh. Los antígenos de eritrocitos fetales invaden la circulación sanguínea materna y desencadenan reacción de anticuerpos. Los anticuerpos maternos contra los antígenos fetales vuelven al feto y destruyen los eritrocitos del mismo. Es probable que hemorragias pequeñas en la superficie de las vellosidades sean la causa de esta reacción de antígeno-anticuerpo entre el feto y la madre.

Hacia el final del embarazo, ocurren varias modificaciones en la placenta que pudieran significar disminución del recambio entre las dos circulaciones; las modificaciones incluyen las siguientes: 1) aumento del tejido fibroso en el centro de las vellosidades; 2) mayor grosor de la membrana basal de los capilares fetales; 3) cambios de obliteración en los capilares de pequeño calibre en las vellosidades, y 4) depósito de

substancia fibrinoide en la superficie de las vellosidades en la zona de transición o unión y en la placa coriónica. La formación excesiva de substancia fibrinoide a menudo causa infarto de un lago intervelloso, en ocasiones de todo un cotiledón. En estas circunstancias, el cotiledón adquiere color blanquecino.

Para el final del cuarto mes, la placenta elabora *progesterona* en cantidad suficiente para sostener el embarazo en caso que el cuerpo amarillo se extirpe o no funcione adecuadamente. Lo más probable es que la hormona esteroide sea sintetizada en el citoplasma sincitial. Además de progesterona, la placenta elabora cantidades suficientes de *estrógenos* hasta inmediatamente antes de terminar la gestación, cuando se alcanzan cifras máximas. El descenso brusco de la producción de estrógenos posiblemente sea uno de los factores de los cuales depende el comienzo del parto.

El sincitiotrofoblasto también elabora *gonadotropinas,* cuyo efecto es semejante al de la hormona luteinizante de la adenohipófisis. La madre excreta estas hormonas por la orina, y en etapa temprana de la gestación su aparición en la orina se aprovecha como índice de embarazo.

Amnios y cordón umbilical

A causa del encorvamiento cefalocaudal del embrión, la unión de amnios y capa ectodérmica superficial viene a situarse en la porción ventral del embrión (fig. 5-9, *C, D*). La línea de reflexión entre amnios y ectodermo, la *unión amnioectodérmica,* es ovalada y se llama *anillo umbilical primitivo*. Hacia la mitad del segundo mes, pasan por este anillo las siguientes estructuras (fig. 6-7, *A, C*): 1) pedículo de fijación, que incluye alantoides y vasos umbilicales, que consisten en dos arterias y una vena; 2) pedículo del saco vitelino (conducto vitelino), acompañado de los vasos vitelinos u onfalomesentéricos, y 3) el conducto que comunica los celomas intraembrionario y extraembrionario (fig. 6-7, *C*). El saco vitelino propiamente dicho ocupa un espacio en la cavidad exocelómica (o *cavidad coriónica*): el espacio entre el amnios y el corion.

Durante el desarrollo ulterior el anillo umbilical primitivo se contrae, de manera que las estructuras que incluye quedan muy juntas. Como fenómeno simultáneo, la cavidad amniótica crece rápidamente a expensas de la cavidad coriónica, y el amnios se pone en contacto con el corion, lo cual oblitera la cavidad coriónica (figs. 6-4, *B* y 6-7, *B*). El amnios también envuelve al pedículo de fijación y al pedículo vitelino, y ello forma el *cordón umbilical primitivo* (fig. 6-7, *B*). El cordón incluye en estas circunstancias saco vitelino y pedículo vitelino, vasos umbilicales y el resto de la alantoides. Además, posee algunas asas intestinales (fig. 6-7, *B, D*).

La cavidad abdominal es pasajeramente demasiado pequeña para las asas intestinales que se desarrollan con rapidez, y algunas de ellas sobresalen hacia el celoma extraembrionario en el cordón umbilical; estas asas intestinales forman la llamada *hernia umbilical fisiológica* (ver capítulo 13). Hacia el final del tercer mes, las asas intestinales vuelven al cuerpo del embrión y desaparece la cavidad celómica en el cordón umbilical. Al obliterarse alantoides, conducto vitelino y vasos vitelinos u onfalomesentéricos, sólo quedan en el cordón los vasos umbilicales ro-

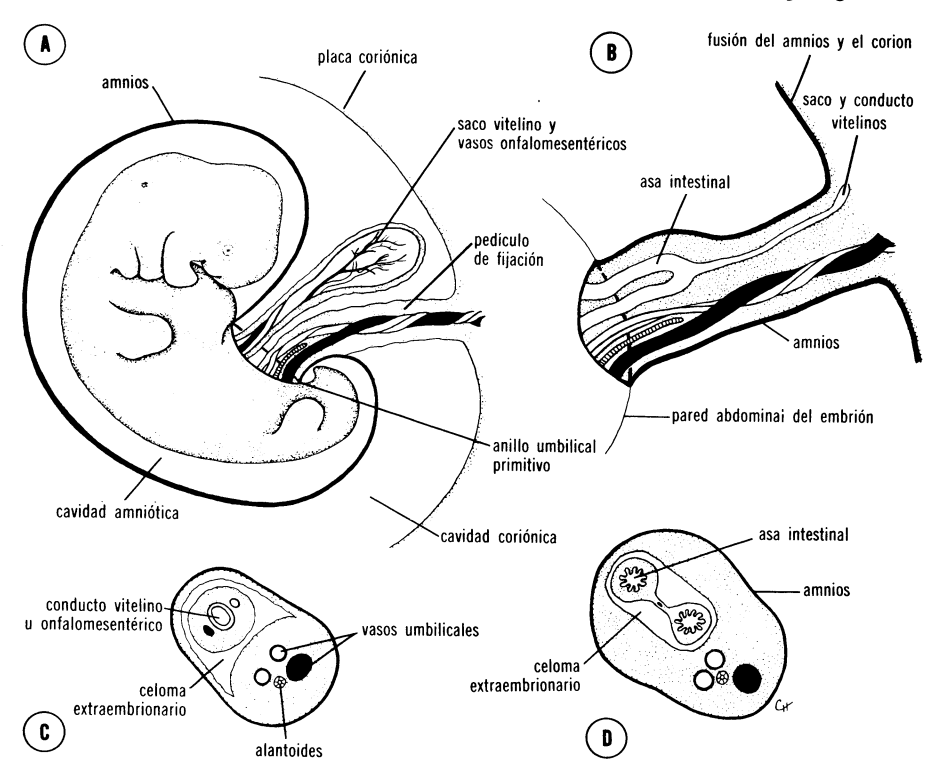


FIG. 6-7. A, *Esquema de un embrión de cinco semanas de edad en el cual se advierten las estructuras que pasan por el anillo umbilical primitivo.* C, *Corte transversal por las estructuras que incluye el anillo umbilical; adviértase el celoma extraembrionario.* B, *Esquema del cordón umbilical primitivo; obsérvese que el cordón está completamente rodeado por el amnios, y que éste se ha fusionado con la placa coriónica, lo cual obliteró la cavidad coriónica.* D, *Corte transversal por el cordón umbilical primitivo, en el cual se aprecian las asas intestinales que sobresalen en el celoma extraembrionario del cordón.*

deados por la *gelatina de Wharton,* tejido de aspecto mesenquimatoso, rico en mucopolisacáridos y que funciona como capa protectora para los vasos sanguíneos. Las paredes de las arterias son musculares y poseen muchas fibras elásticas. Estas estructuras, además de los engrosamientos espirales del revestimiento endotelial, probablemente contribuyan a la constricción y la contracción rápida de los vasos después de ligar el cordón umbilical.

En el recién nacido, el cordón umbilical tiene aproximadamente 2 cm de diámetro y 50 a 60 cm de longitud; es tortuoso y presenta los llamados *nudos falsos.* El cordón excesivamente largo puede rodear el cuello del feto, y el muy corto en ocasiones causa dificultades durante la expulsión, al hacer tracción de la placenta y separarla de su inserción uterina.

La cavidad amniótica está ocupada por líquido acuoso y cristalino producido por las células amnióticas. En los primeros meses de la gestación, el embrión, sujeto por el cordón umbilical, flota en este líqui-

do, el cual actúa como cojín amortiguador. El líquido amortigua sacudidas, impide que se adhiera el embrión al amnios y permite los movimientos fetales. Cabe que desde el comienzo del quinto mes, el feto degluta el líquido amniótico. Los fetos incapaces de tragar, a causa de atresia esofágica o de falta de regulación nerviosa del mecanismo de deglución, como ocurre en la anencefalia, suelen estar rodeados de abundante líquido amniótico *(hidramnios)*. En estado normal, el líquido amniótico es absorbido por el intestino del feto, llega a la circulación fetal y pasa a la circulación materna por la placenta. Al terminar la gestación y durante el periodo de parto, el amnios y el corion unidos forman una cuña hidrostática que ayuda a dilatar el conducto cervical.

Membranas fetales en gemelos

La disposición de las membranas fetales en gemelos varía mucho, lo cual depende del tipo de embarazo gemelar y la fecha de separación en el caso de gemelos monocigóticos.

El tipo más frecuente de gemelos consiste en los *gemelos fraternos* o *dicigóticos*. Resultan de expulsión simultánea de dos oocitos, y de fecundación por dos espermatozoos. Dado que ambos cigotos poseen constitución genética por completo distinta, los productos no guardan mayor semejanza entre sí que hermanos o hermanas de distinta edad. El sexo puede ser igual o diferente. Ambos cigotos presentan nidación individual en el útero y cada uno de ellos adquiere placenta, amnios y saco coriónico propios. Sin embargo, en ocasiones las dos placentas están muy cercanas y se fusionan. De manera análoga, la pared de los sacos coriónicos puede unirse íntimamente y fusionarse. De cuando en cuando los gemelos dicigóticos poseen eritrocitos que difieren en tipo *(mosaicismo eritrocítico)*, lo cual indica que la fusión de las placentas fue muy íntima, de manera que ocurrió recambio de eritrocitos entre las dos circulaciones. En las reses, la fusión de las circulaciones coriónicas de productos macho y hembra puede trastornar el desarrollo sexual de la hembra; sin embargo, estas anomalías se desconocen en el ser humano.

El segundo tipo de gemelos se desarrolla a partir de un óvulo fecundado; reciben el nombre de *gemelos monocigóticos* o *idénticos*. Resultan de que el cigoto se hiende en varias etapas de desarrollo; se considera que la separación más incipiente ocurre en el periodo bicelular, caso en el cual los dos cigotos se desarrollan dentro de la zona pelúcida. Después de desaparecer esta zona, los blastocistos presentan nidación por separado y cada embrión posee placenta y saco coriónico propios (figura 6-8, *A*). Aunque la disposición de las membranas de estos gemelos guarda semejanza con la observada en los dicigóticos, los gemelos pueden identificarse como idénticos por las grandes semejanzas en grupos sanguíneos, huellas digitales, sexo y aspecto externo, de la índole de color de los ojos y del pelo.[16]

En la mayor parte de los casos, la separación del cigoto ocurre en etapa temprana del periodo de blastocisto; en estas circunstancias, la masa celular interna origina dos grupos de células dentro de la misma cavidad del blastocisto (fig. 6-8, *B*). Los dos embriones tienen placenta y cavidad coriónica comunes, pero cavidades amnióticas diferentes (figura 6-8, *B*). En casos poco frecuentes, la separación ocurre en el periodo de disco germinativo bilaminar, inmediatamente antes de aparecer la línea primitiva (fig. 6-8, *C*). En estas circunstancias, se forman dos productos que comparten placenta, y sacos amniótico y coriónico.

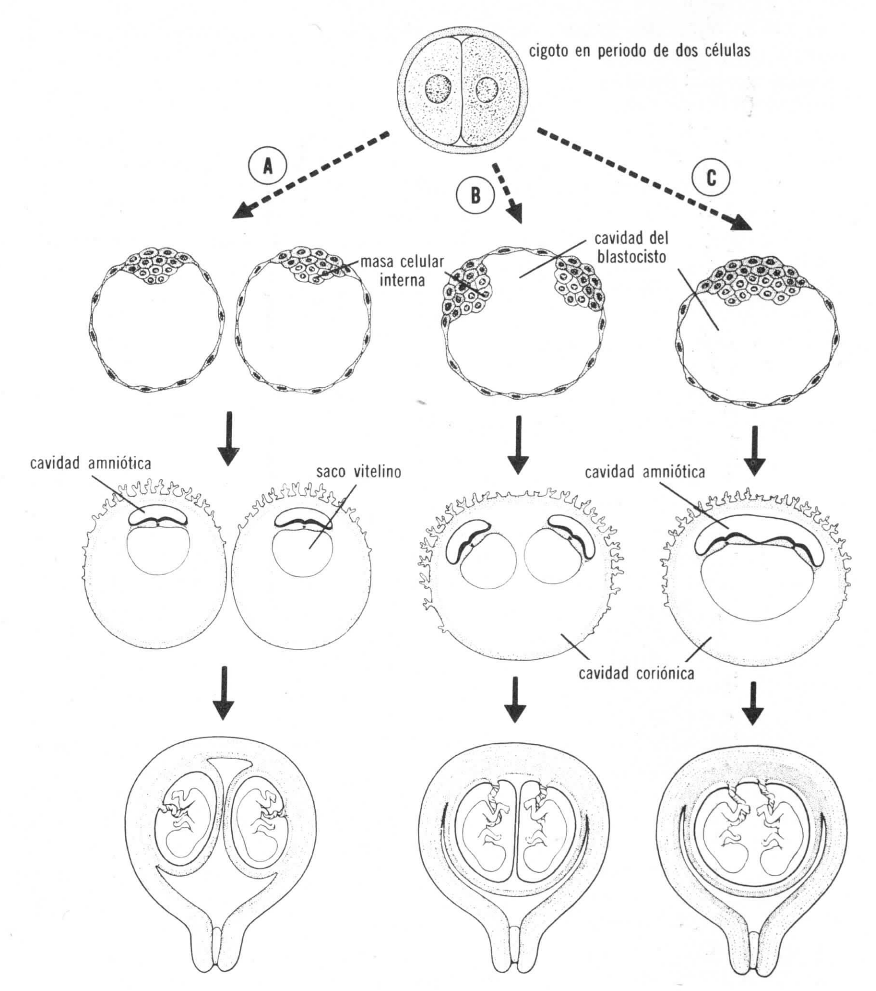


FIG. 6-8. *Esquemas en los cuales se advierten las posibles relaciones de las membranas fetales en gemelos monocigóticos.* A, *La separación ocurre en el periodo bicelular y cada embrión posee placenta y cavidades amniótica y coriónica propias.* B, *Separación de la masa celular interna en dos grupos; los dos embriones tienen placenta y saco coriónico comunes, pero cavidades amnióticas diferentes.* C, *Separación de la masa celular interna en etapa más avanzada del desarrollo. Los embriones tienen en común placenta y cavidades amniótica y coriónica.*

La frecuencia de embarazos gemelares difiere mucho en distintos países, y se ha informado que varía entre 0.65 por 100 de los nacimientos en Japón, hasta 1.45 por 100 en Noruega. En Estados Unidos de Norteamérica, la frecuencia de embarazo gemelar es de 1.08 por 100 en la población de raza blanca, y de 1.36 por 100 en la de raza de color. De estos gemelos, 70 por 100, aproximadamente, son dicigóticos y 30 por 100 monocigóticos. Aunque la frecuencia de embarazo gemelar monocigótico es independiente de la edad materna, la de gemelos dici-

góticos aumenta según la edad de la madre. Si nacen gemelos después del primer embarazo, la probabilidad de que las siguientes gestaciones sean gemelares es de tres a cinco veces mayor que en la población general.

La separación del cigoto en mitades en etapas más avanzadas del desarrollo puede originar separación anormal o incompleta de la región axil del disco germinativo. En caso de haber discos separados de manera incompleta, se forman *gemelos unidos* o *monstruos dobles*. Según el carácter y el grado de unión, se clasifican de esta manera: *toracópagos* (πάγος, lo que está unido), *pigópagos* y *craneópagos*. De cuando en cuando hay gemelos monocigóticos unidos entre sí por un puente cutáneo o un puente hepático comunes *(gemelos siameses)*. Se ha logrado separación quirúrgica de varios de estos gemelos unidos.

Bibliografía

1. SCAMMON, R. E., AND CALKINS, H. A. *Development and Growth of the External Dimensions of the Human Body in the Foetal Period*. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1929.
2. SERR, D. M., SADOWSKY, A., AND KOHN, G. The placental septa. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., **65:** 774, 1958.
3. BUMM, E. Über die Entwicklung des mutterlichen Blutkreislaufes in der menschlichen Placenta. Arch. Gynaek., **43:** 181, 1893.
4. SPANNER, R. Mutterlicher und kindlicher Kreislauf der menschlichen Placenta und seine Strombahnen. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **105:** 163, 1935.
5. HAMILTON, W. J., AND BOYD, J. D. Development of the human placenta in the first three months of gestation. J. Anat., **94:** 297, 1960.
6. RAMSEY, E. M. Distribution of arteries and veins in the mammalian placenta. In *Gestation* (Transactions of the Second Conference on Gestation), edited by C. A. Villee, p. 299. Josiah Macy, Jr., Foundation, New York, 1956.
7. RAMSEY, E. M. Vascular patterns in the endometrium and the placenta. Angiology, **6:** 321, 1955.
8. RAMSEY, E. M. Vascular adaptions of the uterus to pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci., **75:** 726, 1959.
9. BORELL, U., FERNSTROM, I., AND WESTMAN, A. Eine arteriographische Studie des Plazentarkreislaufs. Geburtsch. Frauenheilk., **18:** 1, 1958.
10. STIEVE, H. Die Entwicklung und der Bau der menschlichen Plazenta, Zotten, Trophoblastinseln und der Scheidewand in der ersten Hälfte der Schwangerschaft. Z. Mikroskopischanat. Forsch., **48:** 287, 1940.
11. ASSALI, N. S., RAURAMO, L., AND PELTONEN, T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. VIII. Uterine and foetal blood flow and oxygen consumption in early human pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec., **79:** 86, 1960.
12. WISLOCKI, G. B., AND DEMPSEY, G. W. Electron microscopy of the human placenta. Anat. Rec., **123:** 133, 1955.
13. FLEXNER, L. B., COWIE, D. G., HELLMAN, L. M., WILDE, W. S., AND VOSBURGH, G. J. Permeability of human placenta to sodium in normal and abnormal pregnancies and supply of sodium to human fetus as determined with radioactive sodium. Amer. J. Obstet. Gynec., **55:** 469, 1948.
14. MALMNÄS, C. *Immunity in Pregnancy*. Almquist and Wiksells, Stockholm, 1958.
15. HAGERMAN, D. C., AND VILLEE, C. A. Transport functions of the placenta. Physiol. Rev., **40:** 313, 1960.
16. SMITH, S. M., AND PENROSE, L. S. Monozygotic and dizygotic twin diagnosis. Ann. Hum. Gen., **19:** 273, 1955.

CAPITULO 7

Malformaciones congénitas y su etiología

FRECUENCIA
ETIOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES

*** FACTORES AMBIENTALES**

Agentes infecciosos: rubéola; citomegalovirus; influenza asiática y otras virosis; toxoplasmosis; sífilis
Radiación
Agentes químicos: fármacos
Hormonas: progestinas; cortisona; diabetes materna
Anticuerpos
Desnutrición
Hipoxia

*** FACTORES CROMOSOMICOS Y GENETICOS**

Anomalías autosómicas: trisomía 21; trisomía 17-18 y trisomía 13-15
Cromosomas anormales en productos abortados
Anomalías de los cromosomas sexuales: síndrome de Klinefelter; síndrome de Turner; síndrome de triple X
Anomalías de los genes: herencia autosómica dominante; herencia ligada al sexo; herencia autosómica recesiva; casos esporádicos

CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DE LA ACCION DE LOS TERATOGENOS

Las malformaciones congénitas se definen como "defectos estructurales macroscópicos" presentes en el neonato.[1] Se han comprobado varias anomalías a nivel celular y molecular de carácter congénito, pero no suelen incluirse en la definición antes enunciada, sino se llaman "anomalías congénitas".

Frecuencia

Las cifras acerca de la frecuencia de malformaciones congénitas varían mucho. En diversos estudios de registros civiles y certificados de

nacimientos, el porcentaje de niños con anomalías varió desde 0.75 hasta 1.98.[2-6] Se consideró que estas cifras eran bastante bajas, al compararlas con datos de las actas de nacimiento hospitalarias y de clínicas, en las cuales se advirtió variación entre 1.43 y 3.3 por 100.[7-9] Aunque estas últimas cifras quizá sean más exactas, difieren mucho una de la otra, lo cual pudiera depender de diferencias verdaderas en la frecuencia en distintos países, o de los tipos de malformaciones que se incluyen. Las distintas razas que forman una muestra también pueden modificar las cifras de frecuencia, pues el número y los tipos de malformaciones varían en diferentes razas.[9]

En un estudio mundial reciente acerca de la frecuencia de malformaciones congénitas que incluyó 20 millones de nacimientos, aproximadamente, se advirtió que, fundándose en actas de nacimiento, el porcentaje de malformaciones congénitas fue de 0.83; según registros hospitalarios y de clínica, fue de 1.26; basándose en exámenes más extensos por grupos de pediatras, el porcentaje alcanzó 4.50.[10] En este último grupo, la frecuencia para Estados Unidos de Norteamérica fue máxima (8.76 por 100), y la apreciada en Alemania mínima (2.20 por 100). Cuando el cálculo se funda en la exploración de niños a los seis y 12 meses de edad, el porcentaje a menudo se duplica, y se ha informado frecuencia de 7.5 por 100.[11]

En resumen: es probable que 2 a 3 por 100 de los nacidos vivos muestren al nacer una o más malformaciones congénitas importantes, y que al final del primer año de la vida esta cifra se duplique al descubrir malformaciones que pasan inadvertidas en el neonato.

Etiología de las malformaciones

El embrión humano está protegido contra las lesiones mecánicas externas por útero, membranas fetales y líquido amniótico, y contra los agentes lesivos que existen dentro del organismo materno por la placenta, que durante largo tiempo se consideró barrera casi inexpugnable. Hasta los primeros años del quinto decenio del siglo xx, se aceptaba que los defectos congénitos eran causados, principalmente, por factores hereditarios. Al descubrir Gregg[12] que la rubéola sufrida por la madre en etapa incipiente de la gestación causaba anomalías en el embrión, de pronto se advirtió que las malformaciones congénitas en el ser humano podían también ser causadas por factores ambientales. Los importantísimos estudios de Warkany y Kalter,[1, 13] quienes demostraron en la rata que era teratógena una deficiencia alimentaria específica durante la gestación, motivaron muchas investigaciones que condujeron a descubrir gran número de factores ambientales teratógenos para el embrión de los mamíferos. (El lector que desee estudiar aportaciones importantes en este campo puede consultar los trabajos de Warkany y Kalter,[1, 13] Wilson,[14] Fraser,[15, 16] y Giroud y Tuchmann-Duplessis.[17])

A pesar del adelanto rápido del campo de la teratología, los conocimientos acerca de las malformaciones congénitas humanas han aumentado comparativamente poco. En la actualidad, se estima que alrededor de 10 por 100 de las malformaciones humanas conocidas dependen de factores ambientales, y 10 por 100 adicional de factores genéticos y cromosómicos; se supone que el resto, 80 por 100, sean causadas por interacción complicada de diversos factores genéticos y ambientales.

Factores ambientales

Agentes infecciosos

RUBÉOLA O SARAMPIÓN ALEMÁN. Gregg[12] fue el primero en señalar que la rubéola sufrida por la mujer en etapa incipiente de la gestación podía producir malformaciones congénitas en los descendientes. En la actualidad, está plenamente comprobado que el virus de la rubéola puede causar malformaciones oculares (cataratas y microftalmía); del oído interno (sordera congénita por destrucción del órgano de Corti); cardiacas (persistencia del conducto arterioso y defectos de los tabiques interauricular e interventricular) y a veces dentales (capa de esmalte).[18-20] El virus pudiera ser causa de algunos casos de anomalías cerebrales y retardo mental.[21, 22] En fecha más reciente, se ha comprobado que el virus produce asimismo retardo del crecimiento intrauterino, lesión miocárdica y anomalías vasculares.[23, 24]

La clase de malformación depende de la etapa de desarrollo embrionario en la cual ocurra la infección. Por ejemplo: las cataratas resultan de infección durante la sexta semana de embarazo, y la sordera de infección durante la novena semana; los defectos cardiacos siguen a la infección entre quinta y décima semanas, y las deformidades dentales a la rubéola entre sexta y novena semanas.[25-28]

Es muy difícil precisar la frecuencia de malformaciones en los hijos de mujeres infectadas, pues la rubéola puede ser benigna y pasar inadvertida, o acompañarse de caracteres clínicos poco corrientes que impiden identificarla. Además, según señalamos, algunos defectos sólo se descubren cuando el niño tiene dos a cuatro años de edad. Por otra parte, los exantemas causados por otros virus pueden atribuirse equivocadamente a rubéola. Los primeros cálculos indicaron peligro de malformación de 75 por 100, aproximadamente, cuando la enfermedad ocurría en los primeros cuatro meses de la gestación; ulteriormente se apreció que esta cifra era excesiva.[29-31] En un estudio de probabilidad o predicción, el riesgo de malformaciones en niños examinados inmediatamente después del nacimiento se estimó en 47 por 100 cuando la infección ocurrió en las primeras cuatro semanas de la gestación; en 22 por 100 tras infección entre la quinta y octava semanas, en 7 por 100 para la novena a la decimosegunda semanas, y en 6 por 100 para el periodo de la decimotercera a la decimosexta semanas.[32] La infección en las primeras ocho semanas puede ir seguida, asimismo, de premadurez y muerte fetal.[33]

Si se consideraran las anomalías que se advierten en etapa ulterior de la vida, de la índole de retardo mental y defectos dentales, es probable que los porcentajes citados fuesen mayores (65 por 100 de los casos de sordera congénita por rubéola no se descubren antes de los cuatro años de edad).[34]

En el quinquenio último, se hicieron dos adelantos importantes en cuanto a los problemas de las malformaciones causadas por rubéola. Disponemos de pruebas de laboratorio que permiten descubrir el virus en muestras obtenidas de pacientes, y estimar la concentración de anticuerpos en el suero. Una aplicación importante de estas pruebas es precisar si la paciente es inmune y, en consecuencia, si no necesita temer que ocurra rubéola durante el embarazo. El estudio epidemiológico de 600 mujeres comprobó que 85 por 100 estaban inmunizadas. Un segundo adelanto importante fue descubrir que el virus pasa al feto por la pla-

centa, y la infección del niño puede persistir después de nacer durante meses o años. Estos pequeños, que por lo regular no presentan signo alguno de infección, pueden transmitir el virus al personal hospitalario; por ejemplo: a enfermeras, médicos y otros ayudantes.[35, 36] Cabe que no pasen muchos años para que dispongamos de vacunas innocuas y eficaces contra la rubéola.[24]

CITOMEGALOVIRUS. Se han atribuido malformaciones congénitas a una docena de virus, aproximadamente, pero sólo dos de ellos, el de rubéola y el citomegalovirus, se han identificado concluyentemente como causa de malformaciones y de infección fetal crónica que persiste después del nacimiento. La enfermedad congénita de inclusiones citomegálicas probablemente resulte de infección por citomegalovirus adquirida en la vida intrauterina a partir de la madre infectada y asintomática.[37, 38] Los datos principales de la infección son microcefalia, calcificaciones cerebrales, ceguera, coriorretinitis y hepatosplenomegalia. Algunos pequeños presentan kernicterus y muchas petequias en la piel. En etapa inicial, la enfermedad se identificaba únicamente por necropsia, y el diagnóstico se fundaba en observar células aumentadas de volumen con núcleos voluminosos que presentaban cuerpos gigantes de inclusión. Estos cuerpos de inclusión son más frecuentes en las células que revisten los tubos renales. La enfermedad a menudo es mortal cuando afecta al embrión o al feto, pero en caso de sobrevivir, la meningoencefalitis destructiva puede causar retardo mental grave.[39] Dado que la enfermedad suele pasar inadvertida en la embarazada, no se conoce qué diferencia haya entre la infección temprana y la tardía durante el desarrollo. No es inverosímil que cuando el embrión es atacado en etapa temprana, la lesión sea grave e impida la supervivencia. Los casos observados por el médico probablemente correspondan a fetos que sufrieron la infección en etapa avanzada de la vida intrauterina.

INFLUENZA ASIÁTICA. Los informes acerca del posible efecto teratógeno de la influenza asiática son contradictorios.[40, 41] Algunos investigadores opinan que no hay tal relación, y otros informan que la frecuencia de anencefalia es mayor en los descendientes de mujeres infectadas por este virus en etapa incipiente de la gestación que en la población testigo.[42] En consecuencia, se ha deducido que la anencefalia ocurre de cuando en cuando como resultado de infección materna por el virus, pero el riesgo es poco importante.[43]

OTRAS VIROSIS. Se han descrito malformaciones consecutivas a infección materna por virus de sarampión, parotiditis, hepatitis, poliomielitis, varicela y ECHO.[44] Estudios recientes de probabilidad, sin embargo, indican que probablemente ninguno de ellos cause malformaciones.[45] En lo que se refiere al sarampión, algunos resultados fueron negativos y otros sugestivos.[46]

TOXOPLASMOSIS. Está comprobado que la infección materna por el protozoario parásito, *Toxoplasma gondii,* produce malformaciones congénitas. Los niños pueden presentar calcificación cerebral, hidrocefalia o retardo mental; también se ha informado de coriorretinitis, microftalmía y otros defectos oculares.[47, 48] Es imposible dar cifras exactas acerca de la frecuencia de malformaciones dependientes de toxoplasmosis pues, al igual que ocurre con los citomegalovirus, la enfermedad suele pasar inadvertida en la embarazada.

SÍFILIS. La sífilis se consideraba causa destacada de malformaciones, pero se ha probado que esta noción carece de fundamento. Cuando la sífilis estaba difundida a menudo se atribuían a ella malformaciones

congénitas de la índole de labio leporino, paladar hendido, espina bífida, y otras más. Sin embargo, al disminuir la frecuencia del padecimiento, también disminuyó la relación que guardaba con malformaciones congénitas. No obstante, es indiscutible que la sífilis puede causar sordera y retardo mental congénitos en los descendientes. Además, muchos otros órganos, como pulmones e hígado, se caracterizan por fibrosis difusa.[49]

Radiación

Desde hace años se conoce el efecto teratógeno de los rayos X, y está comprobado que la administración de dosis grandes de rayos X o radio a embarazadas puede originar microcefalia, defectos craneales, espina bífida, paladar hendido y defectos de las extremidades.[50] Aunque no se ha dilucidado la dosis innocua máxima para el ser humano, en ratones probablemente sea dañado el feto por dosis muy pequeñas, de 5 r, por ejemplo.[51] Es menester percatarse de que el carácter de la malformación depende de la dosis de radiación y de la etapa de desarrollo en la cual se administra.[52, 53]

Los estudios de los descendientes de japonesas que se hallaban embarazadas cuando el estallido de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, reveló que entre las supervivientes, 28 por 100 abortaron y 25 por 100 tuvieron hijos que murieron en el primer año de la vida; además, 25 por 100 de los niños que sobrevivieron presentaron anomalías del sistema nervioso central, de la índole de microcefalia y retardo mental.[54, 55]

Además del efecto de la radiación directa sobre el embrión, deben tomarse en cuenta los efectos indirectos sobre las células germinativas. En realidad, está comprobado que dosis relativamente pequeñas de radiación en ratones causan mutaciones que motivan malformaciones congénitas en generaciones ulteriores.[56]

En algunas investigaciones se comprobó que la radiación no causa anomalías en los hijos de sujetos expuestos.[57] Sin embargo, otros estudios sugieren que la dosis acumulada de radiación en los límites de 30 a 80 r por generación puede duplicar la frecuencia de mutación espontánea en el ser humano.[58-60] A pesar de los datos incompletos y a menudo contradictorios, deben reconocerse los posibles peligros de la radiación para el hombre.

Agentes químicos

FÁRMACOS. Es difícil valorar el papel de los fármacos en la producción de anomalías embriológicas, porque la mayor parte de los estudios en este campo son obligadamente retrospectivos. Entre los muchos medicamentos utilizados durante la gestación, de pocos se ha comprobado concluyentemente que sean teratógenos para los hijos. El ejemplo óptimo es la *talidomida,* medicamento antiemético y somnífero. Hace 10 años, aproximadamente, se advirtió en Alemania Occidental aumento brusco de la frecuencia de *amelia* y *focomelia* (falta completa o parcial de las extremidades), hasta entonces consideradas anomalías hereditarias muy poco frecuentes. Ello motivó que se investigaran las historias prenatales, y se descubrió que muchas mujeres habían recibido talidomida al comienzo de la gestación. Algunas mujeres no recordaban haber ingerido el fármaco, pero los registros de farmacéuticos revelaron que se les había recetado. La relación causal entre talidomida y focomelia

se descubrió sólo por el carácter poco común de la anomalía; de haber sido el defecto de tipo más corriente, de la índole de labio leporino o malformación cardiaca, pudiera haber pasado inadvertida la relación que guardaba con el fármaco.

Los defectos producidos por la talidomida son estos: falta o deformidades macroscópicas de los huesos largos, atresia intestinal y anomalías cardiacas.[61-63] Al descubrir que la talidomida guardaba relación directa con la focomelia, se retiró el producto del mercado y desde entonces disminuyó de manera impresionante la frecuencia de focomelia.

Un medicamento más antiguo, del que se sospecha hace mucho sea teratógeno, es la *quinina*. En grandes dosis se ha utilizado a menudo como abortivo, y en estas circunstancias se supone que origina sordera congénita.[64] Experimentos en animales parecen apoyar esta noción, pero no hay pruebas concluyentes en lo que se refiere al ser humano.[65]

Un fármaco más peligroso, también usado como abortivo, es la *aminopterina;* pertenece al grupo de los antimetabolitos y antagoniza al ácido fólico. Dado que, en dosis que exceden algo del nivel teratógeno, el fármaco interrumpe la gestación, se ha utilizado a principios del embarazo para producir aborto terapéutico en tuberculosas.[66, 67] En cuatro casos en los cuales no ocurrió aborto, se advirtieron malformaciones en los hijos; fueron estas: anencefalia, meningocele, hidrocefalia y labio y paladar hendidos. El medicamento se ha utilizado durante la gestación sin producir anomalías; por ello, no cabe considerar que esté comprobada adecuadamente su capacidad teratógena en el ser humano.

Aunque de pocos fármacos se ha comprobado concluyentemente que produzcan malformaciones congénitas humanas, se ha manifestado prudencia en cuanto a otros compuestos que pudieran ser lesivos para el embrión o el feto.[68-71] Se destacan entre ellos los siguientes: propiltiouracilo y yoduro potásico (bocio y retardo mental); estreptomicina (posible sordera); sulfamidas (kernicterus); tetraciclinas (inhibición del crecimiento óseo); tabaquismo (niños de peso bajo al nacer); derivados de sulfonilurea (¿malformaciones múltiples?); meprobamato (¿retardo del desarrollo?), y antihistamínicos (¿esterilidad, anomalías?). Sin embargo, se necesitan bastantes más datos para que estos compuestos puedan considerarse concluyentemente teratógenos.

Hormonas

PROGESTINAS. Las progestinas de síntesis se emplean a menudo durante la gestación para impedir el aborto. Sin embargo, de cuando en cuando la progestinoterapia se ha relacionado con malformaciones congénitas, y se ha informado de muchos casos de masculinización de los genitales en embriones femeninos.[72] Las anomalías consistieron en aumento de volumen del clítoris con fusión más o menos intensa de los pliegues labioscrotales. Se han obtenido resultados experimentales semejantes al administrar progestinas a ratas preñadas.[73]

CORTISONA. Se ha comprobado repetidamente por experimentación que la cortisona inyectada a ratonas y conejas en determinados periodos de la preñez puede aumentar la frecuencia de paladar hendido en la descendencia.[74, 75] Aunque algunos investigadores indican que la cortisona administrada a mujeres en etapa incipiente de la gestación puede causar paladar hendido en el producto, se ha informado de casos en los cuales la madre recibió cortisona durante todo el embarazo y el

producto fue normal.[76, 77] Hasta hoy, no se ha comprobado que la cortisona sea factor ambiental que cause paladar hendido en el ser humano.

DIABETES MATERNA. Los trastornos del metabolismo de los carbohidratos dependientes de diabetes o estado prediabético durante la gestación aumentan la frecuencia de partos de mortinato, muertes neonatales y niños de peso excesivo. Según algunos autores, se advierte mayor frecuencia de malformaciones congénitas de los huesos de pelvis y extremidades inferiores.[78-80] Sin embargo, la valoración crítica de los datos comprueba que la frecuencia de malformaciones congénitas en diabéticas y prediabéticas es aproximadamente igual que la observada en la población general.[81-84]

Se informa que en mujeres con antecedentes de defectos congénitos y signos de trastorno del metabolismo de los carbohidratos que fueron tratadas con insulina, tiroides o ambas substancias, en las gestaciones ulteriores disminuyó el número de abortos, mortinatos y niños con malformaciones congénitas.[85] Sin embargo, por desgracia, es imposible probar que estas mujeres no hubieran tenido hijos normales de no habérseles administrado tratamiento.

Anticuerpos

Se está estudiando un mecanismo teratógeno posible. Se descubrió que el suero de varias mujeres que habían dado a luz cretinos atireóticos poseía anticuerpos antitiroides y un factor tirotóxico. Ello sugirió relación causal entre el cretinismo y la autoinmunización materna contra tejido tiroideo.[86, 87] Apoyan esta teoría estudios experimentales recientes, en los cuales animales preñados se inmunizaron contra extractos de riñón y placenta; los neonatos presentaron gran número de malformaciones congénitas.[88] Sin embargo, queda mucho por investigar en este campo, sobre todo en cuanto a mecanismo por virtud del cual los anticuerpos atraviesan la placenta, cómo llegan a la circulación fetal, y forma en que ocurre reacción antígeno-anticuerpo dentro del embrión.

Desnutrición

Se ha comprobado en animales que son teratógenas muchas carencias alimentarias, sobre todo vitamínicas; sin embargo, no hay pruebas concluyentes de que lo sean en el ser humano. Con excepción del cretinismo endémico, que guarda relación con carencia materna de yodo, no se han descubierto en el ser humano analogías de la experimentación en animales. (El lector interesado en una revisión amplia de la desnutrición y su efecto en la producción de malformaciones congénitas en animales de laboratorio, puede consultar los trabajos de Kalter y Warkany,[13] y de Giroud y Tuchmann-Duplessis.[17])

Hipoxia

La hipoxia causa malformaciones congénitas en varios animales de laboratorio.[89] No se ha comprobado que ello se aplique al ser humano. Aunque los niños que nacen en sitios de altitud relativamente grande suelen pesar menos y ser menores que los nacidos a nivel del mar, no

se ha advertido aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas.[90] Además, las mujeres que presentan enfermedades cardiovasculares cianóticas a menudo dan a luz niños pequeños, pero generalmente sin malformaciones congénitas macroscópicas.

Factores cromosómicos y genéticos

Gracias a los adelantos en la técnica de cultivo de tejidos, en la actualidad puede analizarse el cuadro cromosómico de la célula humana en casi todos los hospitales de Estados Unidos de Norteamérica. Al cultivar células en un medio artificial y ulteriormente tratarlas con solución de colquicina para detener la mitosis en metafase, pueden contarse fácilmente los cromosomas (fig. 1-1). La célula somática humana normal posee 46 cromosomas, que pueden ordenarse en 23 pares. En la mujer normal los cromosomas sexuales son dos cromosomas X, que guardan semejanza con los autosomas del grupo 6-12 (fig. 1-1, *B);* en el varón, corresponden a un cromosoma X y a un cromosoma Y mucho menor, el cual recuerda algo a los autosomas del grupo 21-22.

Comprobada patentemente la validez del cuadro cromosómico normal, pronto se advirtió que algunos pacientes tenían número anormal de cromosomas.[91] Algunas anomalías se relacionaban con autosomas, por lo regular con un cromosoma adicional; otras con los cromosomas sexuales, generalmente con el cromosoma X. Si hay un cromosoma adicional, de manera que en lugar del par acostumbrado hay tres unidades, se dice que el sujeto es trisómico para el cromosoma dado, y el estado se llama *trisomía;* se han comprobado plenamente cuatro trisomías de esta índole; a saber: 1) trisomía 21, 2) trisomía 17-18, 3) trisomía 13-15 y 4) trisomía X. La falta de un cromosoma origina un estado llamado *monosomía;* sin embargo, esta anomalía es poco frecuente.

Anomalías autosómicas

TRISOMÍA 21. Se advierte en la mayor parte de las células somáticas de pacientes de síndrome de Down (retardados mentales mongoloides).[92, 93] Durante la meiosis los miembros de los pares cromosómicos se separan, de manera que la célula hija recibe la mitad de los cromosomas que presenta la célula madre (ver capítulo 1). Si en lugar de separarse, los miembros del par se desplazan hacia la misma célula *(falta de disyunción),* la célula poseerá 24 cromosomas en lugar de los 23 normales. En la fecundación, se añaden 23 cromosomas al gameto anormal, de lo cual resultan 47 cromosomas, tres de ellos idénticos (trisomía). Dado que la frecuencia de síndrome de Down aumenta según la edad materna, se considera que la falta de disyunción ocurre durante la oogénesis y no durante la espermatogénesis.[94, 95]

En algunos raros casos de síndrome de Down el cromosoma 21 adicional no es libre sino está unido a otro cromosoma, por lo regular de los grupos 13-15 ó 21-22. Ello resulta de un fenómeno llamado *translocación.*[96-98] Las células tienen 46 cromosomas, pero uno de ellos es excesivamente voluminoso, pues en realidad está formado por dos cromosomas.

En algunos casos se advierte translocación de cromosoma 21 en el progenitor de un niño con trisomía 21. El progenitor tiene 45 cromo-

somas pero es clínicamente normal, pues posee todo el material cromosómico normal; se da a estos sujetos el nombre de *portadores*.[96, 99] El acoplamiento y la separación del cromosoma translocado y de los dos homólogos normales (21 y 13-15) durante la meiosis rigen el complemento cromosómico de las células germinativas.[100] Aunque se considera que muchas de las combinaciones posibles son incompatibles con la vida del embrión, está comprobado que cuando un gameto anormal con combinación cromosómica 13-15 más 21 se une con un cromosoma translocado 13-15-21 más un cromosoma libre 21, resultará trisomía 21, cuadro característico del síndrome de Down.

Los estudios cromosómicos han tenido gran importancia; si los padres del mongoloide tienen cromosomas normales, la probabilidad de que nazca otro niño con síndrome de Down es de 1 a 2 por 100; sin embargo, en caso de que uno de los progenitores sea portador de cromosoma 21 translocado, las probabilidades de un segundo mongoloide aumentan mucho, y se considera que son de 1:3.[101]

TRISOMÍA 17-18. Los pacientes que presentan esta disposición cromosómica tienen suficientes caracteres que sugieren entidad clínica neta: retardo mental, defectos cardiacos congénitos, orejas de inserción baja y flexión de dedos y manos.[102, 103] Además, a menudo hay micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones óseas. La frecuencia es de 0.3 por 1 000 nacimientos, aproximadamente. Los niños suelen morir antes de los dos meses de edad.

TRISOMÍA 13-15. Las principales anomalías de este síndrome son retardo mental, defectos cardiacos congénitos, sordera, paladar y labio hendidos y defectos oculares de la índole de microftalmía, anoftalmía y coloboma.[104] La frecuencia de la anomalía es, aproximadamente, de 0.2 por 1 000 neonatos. La mayoría de los niños mueren en término de tres meses.

Cromosomas anormales en productos abortados

En años recientes, se han efectuado estudios citogenéticos en abortos espontáneos para precisar si hay relación entre anomalías cromosómicas y abortos.[105] Se informa que la frecuencia de anomalías cromosómicas en productos abortados varía entre 10 por 100 y 64 por 100. Sea cual sea la frecuencia exacta, el porcentaje de anomalías cromosómicas de productos abortados es, indiscutiblemente, 50 veces el observado al término de la gestación. Las anomalías cromosómicas afectan autosomas al igual que cromosomas sexuales. Una de las más frecuentes parece ser monosomía de cromosoma X.

Anomalías de cromosomas sexuales

Las investigaciones de Barr, Bertram y Moore,[106-108] quienes observaron diferencias en la morfología de los núcleos celulares, fueron estímulo importante para estudiar anomalías de los cromosomas sexuales. En 40 a 80 por 100, aproximadamente, de las células de la mujer normal, apreciaron una formación pequeña e intensamente teñida, casi siempre adyacente a la membrana nuclear; esta formación, que en etapa inicial se llamó *cuerpo paranuclear* o *satélite nucleolar,* rara vez o nunca se descubrió en células de varón normal. Se desconocía el carácter del cuerpo cromatínico, pero pronto se advirtió que correspondía a uno de

los dos cromosomas X de la célula femenina.[109] En la actualidad, este cuerpo se llama *cuerpo de cromatina sexual,* y las células femeninas se denominan cromatina positivas, y las masculinas cromatina negativas.

Al aplicar las técnicas de investigación del sexo nuclear simultáneamente con análisis cromosómico se comprobó que algunos casos de esterilidad se caracterizan por complemento cromosómico sexual anormal. Al igual que ocurre en el caso de las anomalías autosómicas, es probable que sean causadas por falta de disyunción de los cromosomas. En caso de que, durante la meiosis, los dos miembros del par cromosómico X no se separen y pasen a una célula hija, el oocito poseerá dos cromosomas X o ninguno. Si un oocito con dos cromosomas X es fecundado por un espermatozoo que posee cromosoma Y, resultará un cigoto con complemento cromosómico sexual XXY. En caso de que el oocito XX se combine con un espermatozoo que posee X, resultará un cigoto XXX. De manera análoga, si el oocito que carece de cromosoma sexual es fecundado por un espermatozoo X, el cigoto tendrá constitución cromosómica sexual XO. La fecundación por espermatozoo Y originará cigoto YO. Como alternativa, la falta de disyunción durante la espermatogénesis puede originar espermatozoo sin un cromosoma sexual, con cromosomas sexuales X y Y, incluso con dos cromosomas Y. La fecundación de un oocito normal producirá complemento cromosómico sexual XO, XXY o YYX. Se han observado sujetos con estos complementos cromosómicos sexuales anormales.

SÍNDROME DE KLINEFELTER. Los caracteres clínicos de este síndrome, que sólo se observa en varones, son esterilidad, atrofia testicular, hialinización de tubos seminíferos y por lo regular ginecomastia.[110] Las células poseen 47 cromosomas con complemento cromosómico sexual de tipo XXY, y en 80 por 100 de los casos se advierte cuerpo de cromatina sexual.[111] Fundándose en la morfología testicular, los pacientes de síndrome de Klinefelter se clasifican en tres grupos. La frecuencia es de uno en cada 500 varones en la población normal.[112-114] Entre sujetos con deficiencia mental, la frecuencia alcanza incluso 1 por 100 varones.[115] Fundándose en datos estadísticos, se considera que la falta de disyunción de los homólogos XX es el fenómeno causal más corriente.

De cuando en cuando, los pacientes de síndrome de Klinefelter poseen 48 cromosomas; esto es: 44 autosomas y cuatro cromosomas sexuales (XXXY).[116] Se considera que este complemento cromosómico sexual depende de falta de disyunción de los cromosomas sexuales en los gametos de los dos progenitores o, lo cual es más verosímil, de falta de disyunción de los cromosomas X en el gameto femenino en la primera y la segunda divisiones meióticas.

En algunos pacientes se advirtió que los tejidos presentaban células con diversas configuraciones cromosómicas anormales.[117] Se considera que este fenómeno, llamado *mosaicismo,* depende de falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante las divisiones meióticas de segmentación.

SÍNDROME DE TURNER. Esta enfermedad, observada en mujeres de aspecto indiscutiblemente femenino, se caracteriza por falta de ovarios *(disgenesia gonadal).* Otras anomalías frecuentes son membrana cervical, linfedema de las extremidades, deformidades esqueléticas y retardo mental. A pesar del aspecto femenino, casi todas las células son cromatina sexual negativas.[118] Además, las células sólo poseen 45 cromosomas, con complemento XO.[119] El análisis genético ha comprobado que este síndrome suele ser causado por falta de disyunción del gameto masculino

durante la meiosis. Al igual que ocurre en el síndrome de Klinefelter, de cuando en cuando las pacientes de síndrome de Turner muestran mosaicismo (XO/XX; XO/XY o XO/XYY). En la actualidad, se estima que la frecuencia de mujeres XO es de una en 3 000 en la población normal. La frecuencia de mujeres cromatina negativas recluidas en instituciones para retardados mentales no difere de manera importante.

SÍNDROME DE TRIPLE X. Las pacientes de síndrome de triple X son infantiles, presentan menstruación escasa y algo de retardo mental.[120] Se advierten dos cuerpos cromatínicos sexuales en las células y, en consecuencia, a veces se llaman "superhembras". El síndrome de triple X resulta de fecundación de un oocito XX por un espermatozoo X. Algunas de las pacientes son de fecundidad comprobada y, hecho sorprendente, los hijos han sido invariablemente normales. Con bases teóricas, las pacientes de triple X deben producir número igual de oocitos que posean uno o dos cromosomas X. La fecundación de los oocitos anormales XX debería originar cigotos XXX y XXY.

Anomalías de los genes

Se sabe desde hace largo tiempo que muchas malformaciones congénitas humanas se heredan, y que a veces muestran un cuadro mendeliano neto de herencia. En muchos casos la anomalía es directamente atribuible a cambio en un gen, de donde el nombre de *mutación de gen único*. Se estima que esta clase de defecto explica alrededor de 10 por 100 de las malformaciones humanas.[121-123]

Además de causar malformaciones congénitas, definidas como defectos estructurales o anatómicos presentes al nacer, en fecha reciente se han descrito muchos errores innatos del metabolismo atribuibles a acción deficiente de genes; estas enfermedades, entre las cuales se conocen mejor fenilcetonuria,[124] homocistinuria y galactosemia, a menudo se acompañan de retardo mental más o menos intenso, o lo causan. Sin embargo, explicar en detalle las vías metabólicas alteradas y los trastornos enzimáticos escapa de los límites de esta obra. En consecuencia, en los apartados siguientes sólo mencionaremos las malformaciones congénitas macroscópicas.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE. En estos casos, el gen afectado causa malformación, provenga de un padre (heterocigoto) o de ambos (homocigoto). Por lo regular, la anomalía es heterocigota, pues sería verdaderamente raro que ambos progenitores presentaran genes anómalos semejantes.

En las malformaciones con herencia autosómica dominante el hijo del sujeto afectado (heterocigoto) tiene probabilidad de 50 por 100 de experimentar ataque. Son ejemplos de estos estados los siguientes: acondroplasia, disostosis cleidocraneal, manos y pies en pinza de langosta y osteogénesis imperfecta.

HERENCIA LIGADA AL SEXO. En estos casos, los genes anormales son transportados por el cromosoma X (no se han descubierto enfermedades causadas por genes del cromosoma Y).[125, 126] No se ha informado en el ser humano de malformaciones congénitas que muestren herencia dominante ligada al sexo. Si el gen afectado del cromosoma X es recesivo, no se expresará en las mujeres heterocigotas sino sólo en los varones. En estos casos, la anomalía es transmitida por la mujer y se observa en 50 por 100 de los hijos. Las anomalías incluyen estas: un tipo

de hidrocefalia, una variante de gargolismo y el síndrome de feminización testicular.

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA. Un gen recesivo se expresa sólo en estado homocigoto, esto es, cuando es heredado de la madre y del padre. Las malformaciones causadas por genes recesivos son poco frecuentes, y los niños casi siempre son hijos de padres heterocigotos no afectados. Los hermanos del niño atacado tienen una probabilidad en cuatro de experimentar la anomalía. La frecuencia de matrimonios consanguíneos es mayor en los progenitores de niños con enfermedad de tipo recesivo que en la población general. Son ejemplos de malformaciones que se heredan con carácter recesivo estas: distrofia condroectodérmica, algunos casos de microcefalia y condrodistrofia calcificante congénita.

CASOS ESPORÁDICOS. Las malformaciones que aparecen en familias en las cuales no hay miembros con defectos congénitos suelen considerarse casos esporádicos. Estos pacientes por lo regular son enviados al médico para que brinde orientación genética; por ello, resumiremos las posibilidades que deben tomarse en cuenta.

Genes recesivos. Ya explicamos que el descendiente de un sujeto que posee un gen recesivo tiene una probabilidad en cuatro de ser anómalo. Este hecho, sumado a que en la actualidad las familias son poco numerosas, significa que la mayor parte de los casos de malformaciones que se heredan por mecanismo recesivo parecen ser esporádicos. En lo que se refiere a la acondroplasia, lo anterior puede originar dificultades, pues hay variantes dominante y recesiva de esta malformación.

Mutación. La mutación es un cambio súbito y persistente de la expresión de un gen. Si es dominante, habrá 50 por 100 de probabilidades de que los hijos del sujeto afectado sean anómalos.

Penetrancia disminuida. En estado normal, un gen dominante se expresa de manera análoga en sujetos homocigotos o heterocigotos para el gen. Sin embargo, cuando el efecto de un gen dominante no aparece en algunos sujetos, se dice que el gen tiene penetrancia disminuida. De manera análoga, hay penetrancia disminuida de gen recesivo cuando no se manifiesta en el sujeto homocigoto. En el caso de genes dominantes con penetrancia disminuida, la enfermedad parece "saltar" generaciones. La penetrancia disminuida en ocasiones se explica porque uno de los sujetos atacados murió antes que se manifestara la enfermedad.

Fenocopias. Cuando un sujeto genéticamente normal se expone a cambio ambiental específico en un periodo dado de desarrollo, puede adquirir fenotipo anormal. Por ejemplo: las cataratas resultantes de infección prenatal por rubéola pudieran considerarse fenocopia de las cataratas clínicamente semejantes causadas por acción de gen anormal. En caso de que en una anomalía que ocurre esporádicamente participe cambio genético, la probabilidad de recurrencia de las malformaciones en la misma familia quizá sea muy alta; sin embargo, si la malformación es fenocopia, la probabilidad de que reaparezca es baja. A menos que pueda identificarse un factor prenatal, de la índole de rubéola, tal vez sea imposible diferenciar este hecho de otros que motivan antecedentes familiares negativos. (Remitimos al lector interesado sobre factores genéticos en las malformaciones humanas al trabajo de Stern.[126])

Consideraciones generales acerca de la acción de los teratógenos

De los datos acopiados acerca de la acción de factores teratógenos en mamíferos se han deducido algunos principios fundamentales.[127] Aunque no es tiempo aún para considerarlos "leyes", deben recordarse al estimar la probabilidad de que los niños sean afectados por factores teratógenos específicos.

1. *El periodo de desarrollo embrionario rige la susceptibilidad a factores teratógenos.* El desarrollo de los mamíferos comienza con multiplicación rápida de las células, que presentan diferenciación escasa o nula. Este periodo, que dura desde la fecundación hasta la formación de las capas germinativas, se llama *periodo de prediferenciación* o periodo que precede a las capas germinativas. La siguiente etapa se llama *periodo embrionario,* durante el cual las células comienzan a presentar diferencias morfológicas patentes que resultan de cambios a nivel químico. La etapa final, o *periodo fetal,* se caracteriza por crecimiento de los órganos.

Se acepta, en general, que cuando un teratógeno actúa en etapa de prediferenciación, lesiona todas las células del embrión o la mayor parte de ellas y causa muerte; también cabe la posibilidad de que lesione pocas células, y en estas circunstancias las potencialidades de regulación del embrión compensarán la pérdida y no habrá anomalías patentes. Se advirtió que varios factores, de la índole de hipervitaminosis A y radiación, que en etapas ulteriores del desarrollo son muy teratógenos, carecen de efecto sobre el embrión en la primera etapa del desarrollo.[128-130] En la actualidad, hay pocos ejemplos en los cuales los teratógenos administrados durante la primera etapa del desarrollo han causado malformaciones. Sin embargo, bien pudiera ser que los teratógenos permanezcan en los tejidos maternos y se tornen activos sólo cuando la susceptibilidad del embrión aumenta durante el segundo periodo de desarrollo.

Durante el periodo embrionario, esto es, la etapa de diferenciación intensa, la mayor parte de los teratógenos son muy potentes y producen muchas malformaciones. Sin embargo, el tipo de malformación depende del órgano que sea más susceptible en la fecha de la acción teratógena. Cada órgano parece pasar por su etapa más susceptible al comienzo de la diferenciación, y los diversos órganos corporales se tornan susceptibles uno después de otro. Ello se comprobó patentemente al administrar a ratas dieta con deficiencia de ácido pteroilglutámico.[131, 132] Se descubrió que en diferentes etapas de la evolución se producían anomalías particulares; a saber: sistema nervioso central y corazón, días siete a nueve; esqueléticas, urinarias y cardiovasculares de otra índole, días nueve a 11; defectos esqueléticos, días 11 a 14. Lo mismo parece aplicarse a la acción del virus de la rubéola en el ser humano. Según el día de desarrollo, el virus atacará un órgano después de otro, cada uno en su etapa crítica peculiar.[20]

Durante el tercer periodo o fetal de desarrollo, que se caracteriza por crecimiento de los órganos, disminuye rápidamente la susceptibilidad a los teratógenos. Sin embargo, continúa la diferenciación de algunos

órganos, de la índole de cerebelo, corteza cerebral y algunas estructuras urogenitales. En consecuencia, no es imposible que algunas de estas estructuras sigan siendo susceptibles a la acción de factores teratógenos hasta la gestación avanzada. En realidad, al administrar a ratonas dosis grandes de vitamina A en la preñez avanzada, ocurrió ataque grave de la corteza cerebral.[133] No es inverosímil que en el ser humano haya factores ambientales susceptibles de lesionar el cerebro en desarrollo durante la segunda mitad de la gestación, y causar de esta manera retardo mental.

2. *El efecto de un factor teratógeno depende del genotipo.* Algunos experimentos parecen indicar que el teratógeno aumenta la frecuencia de defectos que ocurren de manera esporádica sin participación del agente, y que las malformaciones aparecen en la forma en que lo hacen a causa de inestabilidad genética subyacente. Una cepa de ratones en la que había de manera regular 2 por 100 de descendientes con anomalías esqueléticas se sometió a ayuno durante 24 horas; el resultado fue 22 por 100 de aumento en los defecos esqueléticos.

Otro ejemplo de la importancia del genotipo se observa en lo siguiente: no sólo distintas especies, sino también distintas cepas y subcepas reaccionan de manera diferente a teratógenos semejantes.[135] Las diferencias fueron principalmente cuantitativas, con variaciones de incluso 70 por 100.

A ratonas preñadas de cepas A y C57 se inyectó una dosis adecuada de cortisona, que causó paladar hendido en todos los descendientes de la cepa A y en 19 por 100 de los de la cepa C57. Si la hembra de cepa A era fecundada por un macho de C57, 43 por 100 de los descendientes presentaban paladar hendido; sin embargo, al aparear una hembra C57 con un macho A, la frecuencia disminuyó a 4 por 100; ello comprobó que los genes de la madre y los del embrión pueden influir en la susceptibilidad a un teratógeno.[136]

3. *Un agente teratógeno actúa de manera específica en un aspecto particular del metabolismo celular.* Muchos teratógenos producen un cuadro característico de malformaciones al aplicarlos a determinadas especies en un etapa particular del desarrollo. En caso de que las malformaciones producidas por dos teratógenos difieran completamente, lo más probable es que actúen en fases bioquímicas por completo distintas del metabolismo embrionario. En caso de que las malformaciones causadas por dos agentes presenten superposición, es probable que ambos actúen parcialmente en fases semejantes de desarrollo, y difieran en otras. Cuando el cuadro producido por dos agentes es idéntico o semejante, hay probabilidad de que su acción sea igual, aunque ello no es obligado.

Un teratógeno no actúa necesariamente en un fenómeno metabólico específico, sino puede dificultar varios fenómenos bioquímicos en etapas por completo distintas de desarrollo; por ejemplo: la acción teratógena de la insulina sobre el embrión de pollo en etapa incipiente de desarrollo fue antagonizada por ácido pirúvico; sin embargo, en fase más avanzada de la evolución, el efecto teratógeno sólo pudo ser anulado por nicotinamida.[137]

Bibliografía

1. WARKANY, J., AND KALTER, H. Congenital malformations. New Engl. J. Med., **265:** 993, 1961.

2. Gentry, J. T., Parkhurst, E., and Bulin, G. V. Epidemiological study on congenital malformations in New York State. Amer. J. Public Health, **49:** 497, 1959.
3. Ivy, R. H. Congenital anomalies, as recorded on birth certificates in Division of Vital Statistics of Pennsylvania Department of Health for period 1951–1955, inclusive. Plast. Reconstr. Surg., **20:** 400, 1957.
4. Wallace, H. M., and Baumgartner, L. Congenital malformations and birth injuries in New York City. Pediatrics, **12:** 525, 1953.
5. Neel, J. V. Study on major congenital defects in Japanese infants. Amer. J. Hum. Genet., **10:** 398, 1958.
6. McKeown, T., and Record, R. G. Malformations in population observed for five years after birth. In *Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations*, edited by G. E. W. Wolstenholme and E. M. O'Connor, p. 2. Little, Brown and Co., Boston, 1960.
7. Schenk, H. Über die Missbildungen in den Jahren 1938–41 an der Universitäts-Frauenklinik, Berlin. Zbl. Gynaek., **46:** 2078, 1942.
8. Böök, J. A., and Fraccaro, M. Research on congenital malformations. Études néo-natales, **5:** 39, 1956.
9. Stevenson, S. S., Worcester, J., and Rice, R. G. Six hundred and seventy-seven congenitally malformed infants and associated gestational characteristics. I. General considerations. Pediatrics, **6:** 37, 1950.
10. Kennedy, W. P. Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations, in *Birth Defects Original Article Series*, edited by D. Bergsma, **3:** 1, 1967.
11. McIntosh, R., *et al.* Incidence of congenital malformations; a study of 5964 pregnancies. Pediatrics, **14:** 505, 1954.
12. Gregg, N. M. Congenital cataract following German measles in mothers. Trans. Ophthal. Soc. Aust., **3:** 35, 1941.
13. Kalter, H., and Warkany, J. Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure. Physiol. Rev., **39:** 69, 1959.
14. Wilson, J. G. General principles in experimental teratology. In *Proceedings of the First International Conference on Congenital Malformations*, p. 187. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1961.
15. Fraser, F. C. The use of teratogens in the analysis of abnormal developmental mechanisms. In *Proceedings of the First International Conference on Congenital Malformations*, p. 179. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1961.
16. Fraser, F. C. Methodology of experimental mammalian teratology. In *Methodology in Mammalian Genetics*, edited by W. J. Bundette, p. 233. Hold and Day, San Francisco, 1962.
17. Giroud, A., and Tuchmann-Duplessis, H. Malformations congénitales. Role des facteurs exogènes. Path. Biol. (Par.), **10:** 119, 1962.
18. Logan, W. P. D. Effects of virus infections in pregnancy. Medicine (Illus.), **8:** 502, 1954.
19. Rhodes, A. J. Virus infections and congenital malformations. In *Proceedings of the First International Conference on Congenital Malformations*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1961.
20. Töndury, G. Zur Kenntnis der Embryopathica rubeolica, nebst Bemerkungen über die Wirkung anderer Viren auf den Keimling. Geburtsh. Frauenheilk., **12:** 865, 1952.
21. Ariens Kappers, J. Developmental disturbance of the brain induced by German measles in an embryo of the 7th week. Acta Anat., **31:** 1, 1957.
22. Lacomme, M. Le point de vue de l'obstétricien sur les malformations congénitales. Maternité, **6:** 231, 1954.
23. Töndury, G., and Smith, D. W. Fetal rubella path. J. Pediat., **68:** 867, 1966.
24. Dudgeon, J. A. Maternal rubella and its effect on the foetus. Arch. Dis. Child., **42:** 110, 1967.

25. BASS, M. H. Diseases of pregnant women affecting the offspring. Advance. Intern. Med., **5:** 15, 1952.
26. TEDESCHI, C. G., HELFERN, M. M., AND INGALLS, T. H. Pathological manifestations in an infant after maternal rubella in the sixteenth week of gestation. New Engl. J. Med., **249:** 439, 1953.
27. JACKSON, H. D. M., AND FISH, L. Deafness following maternal rubella; results of a prospective investigation. Lancet, **2:** 1241, 1958.
28. KEITH, J. K., ROWE, R. D., AND VLAD, P. *Heart Disease in Infancy and Childhood.* The Macmillan Co., New York, 1958.
29. AYCOCK, L. W., AND INGALLS, T. H. Maternal disease as principle in epidemiology of congenital anomalies; with review of rubella. Amer. J. Med. Sci., **212:** 366, 1946.
30. INGALLS, T. H., AND PURSHOTTOM, N. Fetal risks from rubella during pregnancy. New Engl. J. Med., **249:** 454, 1953.
31. OXORN, H. Rubella and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec., **77:** 628, 1959.
32. MICHAELS, R. H., AND MELLIN, G. W. Prospective experience with maternal rubella and associated congenital malformations. Pediatrics, **26:** 200, 1960.
33. SIEGEL, M., AND GRÜNBERG, M. Fetal death, malformation and prematurity after maternal rubella; results of a prospective study, 1949–1958. New Engl. J. Med., **262:** 389, 1960.
34. JACKSON, A. D. M., AND FISH, L. Deafness following maternal rubella; results of a prospective study. Lancet, **2:** 1241, 1958.
35. KORONES, S. B., AINGER, L. E., MONIF, G. R., ROANE, J., SEVER, J. L., AND FUSTE, F. Congenital rubella syndrome: new clinical aspects with recovery of virus from affected infants. J. Pediat., **67:** 166, 1965.
36. SEVER, J. L., NELSON, K. B., AND GILKESON, M. R. Rubella epidemic 1964. Effect on 6000 pregnancies. Amer. J. Dis. Child., **110:** 395, 1965.
37. MEDEARIS, D. N., JR. Cytomegalic inclusion disease: an analysis of the clinical features based on the literature and six additional cases. Pediatrics, **19:** 467, 1957.
38. WELLER, T. H., AND HANSHAW, J. B. Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. New Engl. J. Med., **266:** 1233, 1962.
39. MEDEARIS, D. N. Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. Bull. Johns Hopkins Hosp., **114:** 181, 1964.
40. WALKER, W. M., AND MCKEE, A. P. Asian influenza in pregnancy. Obstet. Gynec. (N.Y.), **13:** 394, 1959.
41. WILSON, M. G., HEINS, H. L., IMAGAWA, D. T., AND ADAMS, J. M. Teratogenic effects of Asian influenza. J. A. M. A., **171:** 638, 1959.
42. COFFEY, V. P., AND JESSOP, W. J. E. Maternal influenza and congenital deformities. Lancet, **2:** 935, 1959.
43. DOLL, R., HILL, A. B., AND SAKULA, J. Asian influenza in pregnancy and congenital defects. Brit. J. Prev. Soc. Med., **14:** 167, 1960.
44. WESSELHOEFT, C. Acute infectious diseases in pregnancy. Ann. Intern. Med., **42:** 555, 1955.
45. MANSON, M. M., LOGAN, W. P. D., AND LOY, R. M. *Rubella and Other Virus Infections during Pregnancy* (Great Britain Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects, Publication No. 101). Her Majesty's Stationery Office, London, 1960.
46. DUMONT, M. Viroses inapparentes et malformations foetales. Presse Med., **68:** 1087, 1960.
47. FELDMAN, H. A. Toxoplasmosis. Pediatrics, **22:** 559, 1958.
48. LELONG, M. Rapport sur la prophylaxie de la toxoplasmose du nouveau-né et de la femma enceinte. Rev. Hyg. Med. Soc., **7:** 71, 1959.

49. RASMUSSEN, D. M. Syphilis and the fetus. In *Intrauterine Development*, edited by A. C. Barnes, p. 419. Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.
50. CUSHER, I. M. Irradiation of the fetus. In *Intrauterine Development*, edited by A. C. Barnes, p. 378. Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.
51. RUGH, R., AND GRUPP, E. Congenital defects following low level X-irradiation. Anat. Rec., **138:** 380, 1960.
52. WILSON, J. G. Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation. J. Cell. Comp. Physiol., **43:** 11, 1954.
53. HICKS, S. P. The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiometric drugs on the developing nervous system. J. Cell. Comp. Physiol., **43:** 151, 1954.
54. PLUMMER, G. Anomalies occurring in children exposed in utero to atomic bomb in Hiroshima. Pediatrics, **10:** 687, 1952.
55. YAMASAKI, J. N., WRIGHT, S. W., AND WRIGHT, P. M. Outcome of pregnancy in women exposed to atomic bomb in Nagasaki. A. M. A. J. Dis. Child., **87:** 448, 1954.
56. CARTER, T. C., LYON, M. F., AND PHILLIPS, R. J. S. Genetic hazard of ionizing radiations. Nature (Lond.), **182:** 409, 1958.
57. NEEL, J. V. *Genetic Effects of Radiation.* A. H. Thomas Co., Springfield, Ill., 1963.
58. CROW, J. F. Comparison of fetal and infant death rates in progeny of radiologists and pathologists. Amer. J. Roentgenol., **73:** 467, 1955.
59. SCHULL, W. J., AND NEEL, J. V. Radiation and sex ratio in man. Science, **128:** 343, 1958.
60. Biological Effects of Atomic Radiation (summary of reports from a study by the National Academy of Sciences, National Research Council). U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1956.
61. LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, **1:** 1219, 1962.
62. SOMERS, G. F. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, **1:** 912, 1962.
63. WEICKER, H., AND HUNGERLAND, H. Thalidomid-embryopathie. I. Vorkommen inner und ausserhalb Deutschlands. Deutsch. Med. Wschr., **87:** 992, 1962.
64. WHITEHOUSE, D. B., AND MCKEOWN, T. Note on significance of attempted abortion in aetiology of congenital abnormalities. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., **63:** 224, 1956.
65. WINKEL, C. F. W. Quinine and congenital injuries of ear and eye of foetus. J. Trop. Med., **51:** 2, 1948.
66. THIERSCH, J. B. The effects of antimetabolites on the fetus and litter of the rat in utero. In *Proceedings of the Sixth International Conference on Planned Parenthood*, p. 156. International Planned Parenthood Federation, New Delhi, India, 1959.
67. WARKANY, J., BEAUDRY, P. H., AND HORNSTEIN, S. Attempted abortion with aminopterin: malformations of the child. A. M. A. J. Dis. Child., **97:** 274, 1959.
68. COHLAN, S. Q. Fetal and neonatal hazards from drugs administered during pregnancy. New York J. Med., **64:** 493, 1964.
69. FRASER, F. C. Experimental teratogens in relation to congenital malformations in man. Proc. Second Internat. Congr. Congenital Malformations, 1963.
70. APGAR, V. Drugs in pregnancy. J. Amer. Med. Assoc., **190:** 840, 1964.
71. BARNES, A. C. The fetal environment: drugs and chemicals. In *Intrauterine Development*, edited by A. C. Barnes, p. 362. Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.
72. WILKINS, L., JONES, H. W., JR., HOLMAN, G. H., AND STEMPFEL, R. S., JR. Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation; nonadrenal female pseudohermaphroditism. J. Clin. Endocr., **18:** 559, 1958.
73. REVESZ, C., CHAPPEL, C. I., AND GANDRY, R. Masculinization of female fetuses in rat by progestational compounds. Endocrinol., **66:** 140, 1960.

74. FRASER, F. C., KALTER, H., WALKER, B. E., AND FAINSTAT, T. D. Experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones. J. Cell. Comp. Physiol. (Suppl. 1), **43:** 237, 1954.
75. FAINSTAT, T. D. Cortisone-induced congenital cleft palate in rabbits. Endocrinol., **55:** 502, 1954.
76. HARRIS, J. W. S., AND ROSS, I. P. Cortisone therapy in early pregnancy; relation to cleft palate. Lancet, **1:** 1045, 1956.
77. PREISLER, O. Is prolonged cortisone treatment in pregnancy damaging to the infant? Zbl. Gynaek., **18:** 675, 1960.
78. KUÇERA, J., LENZ, W., AND MAIER, W. Missbildungen der Beine und der kaudalen Wirbelsäule. Deutsch. Med. Wschr., **90:** 901, 1965.
79. PASSARGE, E., AND LENZ, W. Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers. Pediat., **37:** 672, 1966.
80. WILSON, J. S. P., AND VALLANCE-OWEN, J. Congenital deformities and insulin antagonism. Lancet, **2:** 940, 1966.
81. RUBIN, A., AND MURPHY, D. P. Studies in human reproduction. III. Frequency of congenital malformations in offspring of non-diabetic and diabetic individuals. J. Pediat., **53:** 579, 1958.
82. KOLLER, O. Diabetes and pregnancy. Acta Obstet. Gynec. Scand., **32:** 80, 1953.
83. GELLIS, S. S., AND HSIA, D. Y. The impact of the diabetic mother. Amer. J. Dis. Childh., **97:** 1, 1959.
84. LONG, N. L., AND HOLTZMAN, G. B. Hazards to the fetus from maternal diabetes. In *Intrauterine Development*, p. 427. Edited by A. C. Barnes. Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.
85. HOET, J. P., GOMMERS, A., AND HOET, J. J. Causes of congenital malformations; role of prediabetes and hyperthyroidism. In *Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations*. Little, Brown & Co., Boston, 1960.
86. BLIZZARD, R. M., CHANDLER, R. W., LANDING, B. H., PETTIT, H. D., AND WEST, C. D. Maternal auto-immunization to thyroid as a probable cause of athyrotic cretinism. New Engl. J. Med., **263:** 327, 1960.
87. SUTHERLAND, J. M., ESSELBORN, V. M., BURKET, R. L., SKILLMAN, T. B., AND BENSON, J. T. Familial nongoitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody. New Engl. J. Med., **263:** 336, 1960.
88. BRENT, R. L. Production of congenital malformations using tissue antisera. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **125:** 1024, 1967.
89. INGALLS, T. H., CURLEY, F. J., AND PRINDLE, R. A. Experimental production of congenital abnormalities; timing and degree of anoxia as factors causing fetal deaths and congenital abnormalities in mouse. New Engl. J. Med., **247:** 758, 1952.
90. LICHTY, J. A., TING, R. Y., BRUNS, P. D., AND DYAR, E. Studies on babies born at high altitudes. I. Relation of altitude to birth and weight. A. M. A. J. Dis. Childh., **93:** 666, 1957.
91. HIRSCHORN, K., AND COOPER, M. L. Chromosomal aberrations in human disease. Amer. J. Med., **31:** 442, 1961.
92. LEJEUNE, J., GAUTIER, M., AND TURPIN, R. Les chromosomes humaines en culture de tissus. C. R. Acad. Sci. (Par.), **248:** 602, 1959.
93. JACOBS, P. A., BAIKIE, A. G., COURT BROWN, W. M., AND STRONG, J. A. The somatic chromosomes in mongolism. Lancet, **1:** 710, 1959.
94. PENROSE, L. S. Relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. Proc. Roy. Soc. (Biol.), **115:** 431, 1934.
95. PENROSE, L. S. Mongolism. Brit. Med. Bull., **17:** 184, 1961.
96. CARR, D. M. The chromosome abnormality in mongolism. Canad. Med. Assn. J., **87:** 490, 1962.
97. CARTER, C. O., *et al.* Lancet, **2:** 678. 1960.

98. Fraccaro, M., Kaijser, K., and Lindsten, J. Chromosomal abnormalities in father and Mongol child. Lancet, **1:** 724, 1960.
99. Sergovich, F. R., Soltan, H. C., and Carr, D. H. A 13–15/21 translocation chromosome in carrier father and mongol son. Canad. Med. Assn. J., **87:** 852, 1962.
100. German, J. L., Demayo, A. P., and Bearn, A. G. Inheritance of an abnormal chromosome in Down's syndrome (mongolism) with leukemia. Amer. J. Hum. Genet., **14:** 31, 1962.
101. Hamerton, J. L., *et al.* Differential transmission of Down's syndrome (mongolism) through male and female translocation. Lancet, **2:** 956, 1961.
102. Koenig, E., Lubs, M., and Brandt, T. Congenital malformations and autosomal abnormalities. Yale J. Biol. Med., **35:** 189, 1962.
103. Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H., Crosse, J. M., and Wolff, O. W. A new trisomic syndrome. Lancet, **1:** 787, 1960.
104. Patau, K., Smith, W. D., Therman, E., and Inhorn, S. L. Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome. Lancet, **1:** 790, 1960.
105. Carr, D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions. Obstet. Gynec., **26:** 308, 1965.
106. Barr, M. L., Bertram, L. F., and Lindsay, H. A. The morphology of the nerve cell nucleus according to sex. Anat. Rec., **107:** 283, 1950.
107. Moore, K. L , and Barr, M. L. Nuclear morphology, according to sex in human tissues. Acta Anat., **21:** 197, 1954.
108. Moore, K. L. *The Sex Chromatin*, edited by K. L. Moore. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.
109. Barr, M. L., and Carr, D. H. Correlations between sex chromatin and sex chromosomes. Acta Cytol., **6:** 34, 1962.
110. Klinefelter, H. F., Reifenstein, F. C., and Albright, F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of FSH. J. Clin. Endocr., **2:** 615, 1942.
111. Jacobs, P. A., and Strong, J. A. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. Nature (Lond.), **183:** 302, 1959.
112. Moore, K. L. Sex reversal in newborn babies. Lancet, **1:** 217, 1959.
113. Bergemann, E. Geschlechtschromatinbestimmungen am Neugeborenen. Schweitz. med. Wschr., **10:** 292, 1961.
114. Maclean, N., Harnden, D. G., Court Brown, W. M., Bond, J., and Mantle, D. J. Sex-chromosome abnormalities in newborn babies. Lancet, **1:** 286, 1964.
115. Ferguson-Smith, M. A. Sex chromatin, Klinefelter's syndrome and mental deficiency. In *The Sex Chromatin*, edited by K. L. Moore. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.
116. Carr, D. H., Barr, M. L., Plunkett, E. R., Grumbach, M. M., Morishima, A., and Chu, E. H. Y. An XXXY sex chromosome complex in Klinefelter subjects with duplicated sex chromatin. J. Clin. Endocr., **21:** 491, 1961.
117. Barr, M. L., *et al.* An XY/XXXY sex chromosome mosaicism in a mentally defective male patient. J. Ment. Defic. Res., **6:** 65, 1962.
118. Moore, K. L. Sex chromatin and gonadal dysgenesis. In *The Sex Chromatin*, edited by K. L. Moore. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1966.
119. Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., de Almeida, J. C., and Biggs, J. H. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet, **1:** 711, 1959.
120. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., MacGregor, T. N., and MacLean, N. Evidence for the existence of the human "superfemale." Lancet, **2:** 423, 1959.
121. Fraser, F. C. Genetics and congenital malformations. In *Progress in Medical Genetics*, edited by A. G. Steinberg, p. 38. Grune & Stratton, Inc., New York, 1961.

122. Stevenson, A. C. The load of hereditary defects in human populations. Radiat. Res. (Suppl.), **1:** 306, 1959.
123. Francois, J. L'Hérédité en Ophthalmologie. Masson et Cie., Paris, 1958.
124. Hsia, D. Y. Phenylketonuria: a study of human biochemical genetics. Pediat., **38:** 173, 1966.
125. Stern, C. The problem of complete Y-linkage in man. Amer. J. Hum. Genet., **9:** 147, 1957.
126. Stern, C. *Principles of Human Genetics*, Ed. 2, Freeman, San Francisco, 1960.
127. Wilson, G. W. Experimental studies on congenital malformations. J. Chron. Disc., **10:** 111, 1959.
128. Giroud, A., and Martinet, M. Action tératogène de l'hypervitaminose A chez la souris en fonction du stade embryonaire. C. R. Soc. Biol. (Par.), **154:** 1353, 1960.
129. Hicks, S. P. The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiometric drugs on the developing nervous system. J. Cell. Comp. Physiol., **43:** 151, 1954.
130. Chang, M. C., and Hunt, D. M. Effects of *in vitro* radio-cobalt irradiation of rabbit ova on subsequent development *in vivo*, with special reference to the irradiation of maternal organism. Anat. Rec., **137:** 511, 1960.
131. Nelson, M. M., Asling, C. W., and Evans, H. M. Production of multiple congenital malformations in young by maternal pteroyl-glutamic acid deficiency during gestation. J. Nutr., **48:** 61, 1952.
132. Nelson, M. M., Wright, H. V., Asling, C. W., and Evans, H. M. Multiple congenital abnormalities resulting from transitory deficiency of pteroylglutamic acid during gestation in rats. J. Nutr., **56:** 349, 1955.
133. Langman, J., and Welch, G. W. Excess vitamin A and the development of the cerebral cortex. J. Comp. Neurol., **131:** 15, 1967.
134. Runner, M. N. Inheritance of susceptibility to congenital deformity. Metabolic clues provided by experiments with teratogenic agents. Pediatrics, **23:** 245, 1959.
135. Fraser, F. C., and Fainstat, T. D. Production of congenital defects in offspring of pregnant mice treated with cortisone. Pediat., **8:** 527, 1951.
136. Kalter, H. The inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice (abstract). Genetics, **39:** 185, 1954.
137. Landauer, W. On the chemical production of developmental abnormalities and of phenocopies in chicken embryos. J. Cell. Comp. Physiol., **43:** 261, 1954.

CAPITULO 8

Embriología experimental

DETERMINACION E INDUCCION
* ANTECEDENTES HISTORICOS: *preformación; epigenesia*
* INDUCTOR Y TEJIDO QUE REACCIONA
* CARACTER DE LOS AGENTES INDUCTORES

DIFERENCIACION
* ASPECTOS MORFOLOGICOS Y BIOQUIMICOS
* ACCION DE GENES EN LA SINTESIS PROTEINICA
* ACCION DE GENES EN LA DIFERENCIACION

CRECIMIENTO
* PROLIFERACION CELULAR
* AUMENTO DEL TAMAÑO DE LA CELULA
* DEPOSITO DE MATERIAL INTERCELULAR
* REGULACION DEL CRECIMIENTO EN EL EMBRION
* PROLIFERACION CELULAR DESPUES DEL NACIMIENTO: *poblaciones celulares estáticas, en expansión y en renovación*

Determinación e inducción

Antecedentes históricos

En el devenir de los siglos, la embriología se ha caracterizado por una controversia que inclusive en la actualidad no se ha resuelto. El primero en enunciar esta diferencia de opiniones fue Aristóteles, quien dijo que un embrión está completamente preformado y sólo necesita crecer durante el desarrollo ulterior, o bien proviene de una célula indiferenciada que constantemente adquiere nuevos caracteres específicos. Hasta 1800, aproximadamente, se aceptaba en general que en el óvulo había un individuo en miniatura completamente formado, y que este homúnculo sólo necesitaba el estímulo del semen para comenzar a crecer. Otros suponían que el espermatozoo contenía un homúnculo, y que comenzaría a desarrollarse en cuanto el primero hubiera entrado en el óvulo rico en yema. Aunque había muchas diferencias entre los "espermistas" y los "ovistas", ambos grupos apoyaban la hipótesis de *preformación.*

En el curso del siglo XIX se presentaron dudas importantes acerca de la validez de la teoría de preformación, pues muchos investigadores observaron que durante el crecimiento del embrión aparecían estructuras y órganos por completo nuevos que no se presentaban en etapas anteriores. La teoría que apoya el desarrollo progresivo del embrión desde la forma sencilla hasta la más compleja se llama *epigenesia*. Esta teoría fue estímulo para que muchos investigadores analizaran el desarrollo de cada órgano desde el comienzo mismo hasta su forma definitiva; por ello, en este periodo se sentaron las bases de los conocimientos descriptivos sobre el desarrollo del embrión.

Con los progresos recientes en el campo de la genética molecular, cabe suponer que haya vuelto a encenderse la antigua controversia entre la preformación y la epigenesia. La constitución hereditaria de un sujeto es regida por los genes, y el desarrollo es, en esencia, el desenvolvimiento de la información almacenada en los genes. Por ello, desde el punto de vista genético, el desarrollo parece ser estrictamente preformativo; sin embargo, desde el punto de vista morfológico, el desarrollo parece seguir las reglas de la epigenesia.

Inductor y tejido que reacciona

En cuanto se hubieron descrito los caracteres morfológicos del embrión, surgió el problema de cómo las células embrionarias, que en etapa inicial tienen aspecto semejante, se diferenciaban hasta convertirse en el gran número de células y órganos que se observan en el adulto. Dicha de otra manera, la pregunta era esta: ¿Qué fuerzas y circunstancias regulan el desarrollo normal del individuo?

Wilhelm Roux [1] introdujo el enfoque experimental en la embriología; tocó una blastómera del cigoto bicelular de un anfibio con una aguja caliente, para precisar si la célula viviente restante se desarrollaría hasta convertirse en un embrión completo o, como hacía pensar la teoría de la preformación, en medio embrión. La célula viviente a la cual estaba unida el resto de la célula coagulada originó la mitad de un embrión; por ello, el resultado del experimento parecía contradecir la hipótesis de la epigenesia. Sin embargo, en experimentos ulteriores en los cuales las dos células del cigoto se separaron suavemente haciendo tracción con un asa de cabello, cada célula se convirtió en un embrión normal completo.[2-4] En consecuencia, los experimentos de división indicaron que el destino del cigoto no está *determinado* al comenzar el desarrollo, sino que cada célula tiene *potencia* mucho mayor que la observada en circunstancias normales.

Dado que el destino de las células no parece ser fijado en la etapa de fecundación,[5] cabe preguntarse qué factores regulan la determinación última de células y tejidos. Este problema fue estudiado por Spemann,[6, 7] al utilizar experimentos de injerto entre embriones de anfibios. Al extraer un fragmento de ectodermo en el periodo *incipiente* de gástrula (del cual se sabía que en circunstancias normales se convierte en tejido de la placa neural) y transportarlo al lado ventral de otra gástrula de la misma edad, el ectodermo injertado no formó tejido nervioso sino se convirtió en piel. Se dedujo que el destino del ectodermo injertado no estaba regido antes del trasplante, sino dependió del nuevo medio. Al efectuar experimentos semejantes en dos piezas en periodo *tardío* de gástrula, el ectodermo trasplantado en el lado ventral

formó tejido nervioso; esto es: el que hubiera elaborado al quedar en su posición original. En consecuencia, el destino del ectodermo fue regido en alguna etapa entre los periodos temprano y tardío de gástrula y, después, las células habían perdido la capacidad para desarrollarse en otra dirección.

Con el propósito de investigar qué tejidos podían ser los que regían al ectodermo, Spemann y Mangold trasplantaron un fragmento del labio de blastoporo de un anfibio en periodo incipiente de gástrula y lo colocaron debajo del ectodermo ventral de un embrión semejante.[8] El ectodermo en la porción ventral del huésped se convirtió en surco neural, y, ulteriormente, en tubo neural. El fragmento de labio de blastoporo (que en circunstancias normales hubiera formado el complejo notocorda-mesodermo) al parecer había influido en el ectodermo suprayacente de manera que las células se diferenciaron para convertirse en tejido nervioso. De aquí se dedujo que el tejido del labio de blastoporo funciona como *organizador primario* o *inductor primario,* y rige la diferenciación del ectodermo de la superficie en placa neural.

Con el desarrollo ulterior del sistema nervioso, surgen nuevas estructuras, las cuales, a su vez, actúan como inductores del ectodermo adyacente. En este aspecto, se tienen más datos acerca del papel de la vesícula óptica; aparece en forma de evaginación a cada lado del cerebro anterior, y en etapa inicial está separada del ectodermo suprayacente por algo de mesénquima laxo; al desaparecer el mesénquima, la vesícula óptica se pone en contacto directo e íntimo con el ectodermo de la superficie, el cual experimenta engrosamiento y origina el cristalino. Si el ectodermo que normalmente se convierte en cristalino se extirpa antes de ponerse en contacto con la vesícula óptica y se substituye por un fragmento de ectodermo de otro sitio de un embrión de la misma edad, el ectodermo injertado formará cristalino bajo la influencia de la vesícula óptica. Cuando la vesícula óptica se injerta debajo del ectodermo en otro sitio del embrión, el ectodermo formará cristalino por la acción de la vesícula óptica trasplantada.[9, 10] En consecuencia, la vesícula óptica funciona como *activador* o *inductor* y el ectodermo es *tejido que reacciona.* Cuando se ha formado el cristalino, comienza, a su vez, a actuar como inductor y hace que el ectodermo suprayacente forme la córnea.

De los ejemplos mencionados se deduce patentemente que el inductor primario rige la diferenciación de la placa neural. Al terminar esta etapa, se forman inductores secundarios en distintos sitios del sistema nervioso, los cuales, a su vez, producen aparición del cristalino, fositas nasales y vesículas ópticas. Al terminar esta fase el cristalino actúa como inductor terciario, lo cual origina la córnea. En consecuencia, el sistema de inductores actúa a manera de reacción en cadena; cada fase del desarrollo resulta de fenómenos precedentes y es indispensable para los acontecimientos ulteriores.

Carácter de los agentes inductores

Los experimentos de inducción plantean el problema básico de cómo un inductor puede modificar al tejido que reacciona de manera que su desarrollo sea regido únicamente en determinada dirección. Cabe preguntarse si el fenómeno de inducción es producido por difusión de componentes químicos del inductor al tejido que reacciona, o si se ne-

cesita reacción de superficie de célula a célula para desencadenar la diferenciación celular. El primer concepto se ha comparado con la infección por virus.[11, 13] Brachet[14, 15] considera que el estímulo inductor es transmitido por transferencia de partículas semejantes a microsomas del inductor al ectodermo, y que el factor activo muy probablemente sea una nucleoproteína. Weiss,[16] por otra parte, sugiere que es indispensable para la inducción contacto íntimo entre las células. Supone que la reacción de superficie de célula a célula pudiera actuar como "atracción de moléculas clave hacia la nueva área de contacto, seguida de formación de cadenas orientadas de moléculas, y reorganización consiguiente del sistema químico de la célula".

Las diferencias entre las hipótesis de difusión verdadera y de reacción de superficie se demuestran patentemente valiéndose de experimentos de inducción del cristalino. Apoya a la reacción de superficie el contacto íntimo que hay entre las células del ectodermo de la superficie y las de la vesícula óptica durante la fase de inducción. En esta etapa, cuando las células ectodérmicas se tornan alargadas y los núcleos se orientan perpendicularmente a la superficie de contacto, es imposible separar una de otra las capas que reaccionan.[17, 18] Además, si con una membrana de celofán o células mesenquimatosas laxas se impide el contacto entre la vesícula óptica y el ectodermo, no ocurre inducción del cristalino.[19, 20] Sin embargo, al colocar una lámina delgada de jalea de agar entre los tejidos, ocurre diferenciación normal del cristalino a pesar de que las células están separadas.[20] Estas últimas observaciones parecen apoyar la noción de que los agentes inductores son substancias difusibles. Al estudiar la inducción del cristalino valiéndose de isótopos radiactivos, se obtuvieron datos adicionales de la difusibilidad de las substancias inductoras.[21] Se advirtió transferencia relativamente selectiva de substancias marcadas de la cúpula óptica al cristalino. Fundándose en la distribución de radiactividad en las células del cristalino, se dedujo que del tejido inductor al que reacciona habían pasado moléculas o partículas pequeñas y más complejas.

El dato óptimo de que hay agentes difusibles proviene de experimentos sobre inducción renal.[22-25] La diferenciación normal de los tubos secretores en el mesénquima metanefrógeno depende de estímulo inductor del conducto de Wolff; este estímulo puede atravesar un filtro con calibre promedio de los poros de 0.1 μ, y actuar sobre una distancia menor de 80 micras. Valiéndose de microscopio electrónico no se observó material citoplásmico en el filtro. Sin embargo, al efectuar estudios con marcadores radiactivos se advirtieron substancias marcadas que atravesaban el filtro y se incorporaban en el mesénquima reactivo. En consecuencia, muchos datos experimentales recientes sugieren transferencia verdadera de substancias del inductor al tejido reactivo, sin contacto celular alguno. Sin embargo, es menester recordar que en circunstancias normales hay contacto íntimo de célula a célula entre los dos tejidos que reaccionan. Lo más probable es que el estímulo inductor sea transmitido por agentes difusibles, pero, para alcanzar las circunstancias óptimas, las células quizá deban estar en contacto íntimo.

En lo que se refiere al carácter de estos agentes inductores, se descubrió que la inducción activa necesaria para la formación de la placa neural no sólo se presenta en el tejido del blastoporo y cordamesodérmico, sino en casi todos los tejidos de la economía. Esta actividad inductora puede incluso descubrirse en tejidos que se mataron por ebullición o por tratamiento con substancias químicas. Para traer algo de

orden al caos, Ebert [26] sugirió que los estímulos morfológicos pudieran clasificarse en tres grupos; a saber: 1) estímulos inespecíficos, 2) estímulos de moléculas pequeñas específicas y 3) macromoléculas específicas.

Entre los estímulos inespecíficos, se advirtió que eran inductores potentes varias substancias del grupo de los esteroides,[27] y ácidos orgánicos de la índole del adenílico, el timonucleico y el esteárico.[28] Sorprendió descubrir que tenían capacidad de causar inducción algunas substancias no fisiológicas, como azul de metileno,[29] silicona [30] y algunos colorantes.[31] Dado que muchos de los agentes mencionados no pueden considerarse factores inductores "normales" y causan diferenciación únicamente en circunstancias experimentales, se sugiere que los estímulos inespecíficos pudieran actuar al liberar el "provocador" verdadero en el ectodermo.[29]

Entre las substancias moleculares pequeñas específicas que participan en la inducción, la fenilalanina tiene gran importancia en cuanto a la diferenciación de la cresta neural,[32, 33] y la vitamina A influye en la queratinización de la epidermis.[34] Sin embargo, no se han dilucidado los mecanismos por virtud de los cuales actúan la fenilalanina y la vitamina A, y se desconoce la importancia de estos compuestos para la inducción embrionaria normal.

En lo que se refiere a la acción de macromoléculas específicas, se consideró, en particular, que el RNA tenía papel importante en la inducción.[35, 36] Observaciones histoquímicas sugirieron que durante la gastrulación ocurría paso de RNA del labio dorsal invaginante al ectodermo reactivo.[37] Además, injertos tratados con ribonucleasa perdieron la capacidad de inducción, y el efecto inductor pareció estar en razón directa de la concentración de RNA de los inductores. Cuando en años ulteriores se repitieron los experimentos con ribonucleasa, el tratamiento del tejido inductor con la enzima fue por completo ineficaz.[38, 39] En consecuencia, el RNA no es componente indispensable del fenómeno de inducción, y los resultados desorientadores de los primeros experimentos probablemente dependieran de contaminación de los preparados de ribonucleasa para enzimas proteolíticas.[15]

Dado que el tratamiento con ribonucleasa de las substancias inductoras no afecta el fenómeno de inducción y, por lo contrario, el tratamiento con tripsina y pepsina elimina por completo la acción inductora, la capacidad de inducción de muchos tejidos probablemente esté en conjugación con proteínas o ribonucleoproteínas. En realidad, experimentos bioquímicos amplios de Yamada [40, 41] y Tiedemann [42, 43] indican que tienen actividad en el fenómeno de inducción las proteínas y las ribonucleoproteínas. Descubrieron que bastaban cantidades muy pequeñas de estas substancias para causar inducción. En la actualidad, se desconoce si la participación de las ribonucleoproteínas en la inducción significa que de alguna manera intervienen los ácidos ribonucleicos para transmitir información de las células inductoras a las reactivas.

Diferenciación

Aspectos morfológicos y bioquímicos

En etapa incipiente del desarrollo, cuando el número de blastómeras aumenta rápidamente, todas las células son morfológicamente idénticas

y pueden desempeñar sólo determinadas funciones básicas, de la índole de síntesis proteínica y respiración. Sin embargo, durante la formación de las capas germinativas las células pierden la semejanza, y algunos grupos adquieren funciones y caracteres morfológicos por completo nuevos. En consecuencia, la palabra *diferenciación* denota que una célula adquiere nuevas propiedades morfológicas y funcionales, que la tornan diferente de las demás.

Sea cual sea la dirección en que una célula se diferencie, lo más probable es que los cambios morfológicos dependan de modificaciones de la maquinaria química intrínseca de la célula, y cabe suponer que la diferenciación morfológica sea reflejo de la producción de una nueva enzima o una nueva combinación de enzimas, las cuales, a su vez, motivan producción de nuevas proteínas estructurales. Dado que las proteínas sintetizadas en la célula varían desde proteínas musculares hasta gránulos de pigmento, se postula que la diferenciación de un tipo celular particular depende de la producción de enzimas muy especializadas y peculiares.[44-46]

Si la aparición de enzimas específicas es característica de la diferenciación, se plantea el problema de si es posible comprobar la aparición de una enzima de esta índole en la etapa en que surgen nuevas proteínas o nuevos caracteres morfológicos. Un ejemplo típico de una enzima que aparece en varios tipos celulares del embrión en distintas etapas durante el desarrollo es la fosfatasa alcalina. Esta enzima, que causa desdoblamiento hidrolítico de monoésteres de ácido fosfórico en medio alcalino, aparece por vez primera en las células que participan en el desarrollo del tejido subcutáneo.[47] Poco más tarde, se presenta en el cartílago y en las papilas pilosas.[48] Ulteriormente, se presenta en el periostio; en consecuencia, en todas las células que intervienen en la producción de proteínas fibrosas y queratina, la enzima aparece aproximadamente en la época en que se producen estas proteínas específicas para la célula.

En años recientes, se han aplicado técnicas inmunológicas para descubrir aparición de proteínas específicas en las células en diferenciación. Para este fin, se inyectan proteínas de órganos o tejidos de animales adultos en conejos, los cuales elaboran anticuerpos contra las mismas. Si un tejido u órgano del embrión, cuya composición de proteínas se desconoce, se mezcla con los anticuerpos y ocurre reacción de antígeno-anticuerpo en forma de precipitado, el tejido problema debe poseer proteínas que tienen la facultad de reaccionar con los anticuerpos. Otro método para investigar la presencia de proteínas específicas en el embrión en desarrollo consiste en colocarlo en un medio de cultivo de tejidos que posee anticuerpos contra las proteínas específicas. En estas circunstancias, los anticuerpos pueden reaccionar con el antígeno que está dentro de las células o en la superficie de las mismas, y lesiona las células embrionarias que poseen la proteína específica.

Se ha estudiado más a fondo la aparición de proteínas del cristalino en el embrión de pollo. En etapa inicial, las células de la futura placoda del cristalino son morfológicamente semejantes a las circundantes del ectodermo superficial. Después de establecer contacto con la vesícula óptica, las células gradualmente se modifican y se tornan alargadas, y los núcleos toman orientación perpendicular en cuanto a la superficie de contacto.[18] Las células alargadas se diferencian fácilmente del ectodermo superficial que las rodea, y colectivamente se denominan *placoda del cristalino*. Para precisar si surgen proteínas estructurales espe-

cíficas durante la formación de la placoda del cristalino, se practicó disección de las formaciones que las originan en embriones de pollo de 10 a 18 somitas, se homogeneizaron y se mezclaron con antisuero que poseía anticuerpos contra proteínas de cristalino de adulto. A pesar de valerse de métodos de microprecipitación, no se advirtió reacción.[49] Sin embargo, al tomar de embriones de cinco a 16 somitas vesículas ópticas y cultivarlas junto con el ectodermo que las cubría en un medio que poseía anticuerpos contra proteínas del cristalino, las células de la placoda comenzaron a degenerar en breve. Al efectuar explantes semejantes y cultivarlos en un medio que poseía anticuerpos contra proteínas musculares, las placodas del cristalino se desarrollaron normalmente y produjeron pequeños cristalinos.[50, 51] En consecuencia, se dedujo que en el periodo de contacto íntimo entre la vesícula óptica y el ectodermo suprayacente se forman nuevas proteínas en las células de la placoda. Estas proteínas parecen ser capaces de reaccionar con los anticuerpos del cristalino, lo cual origina degeneración de las células de la placoda. Además, dado que el alargamiento celular y la orientación nuclear coincidieron, aproximadamente, con la aparición de las proteínas del "cristalino", parecen ocurrir simultáneamente la diferenciación química y la morfológica. En experimentos ulteriores, en los cuales se utilizaron técnicas inmunoquímicas y de anticuerpos fluorescentes, se descubrió que las distintas proteínas características del adulto surgían una después de otra durante el desarrollo.[52-56] En consecuencia, la diferenciación química, al igual que la morfológica, es un fenómeno ininterrumpido y se detiene sólo cuando se han producido todas las proteínas necesarias para la función del órgano adulto.

Acción de genes en la síntesis proteínica

De lo antes explicado, se deduce patentemente que la diferenciación celular depende de la producción de cuadros enzimáticos peculiares, los cuales, a su vez, motivan producción de proteínas estructurales muy específicas, de la índole de miosina, colágena y cristalina. Dado que las proteínas de una célula son sintetizadas bajo regulación directa de ácidos nucleicos, y que la estructura de las proteínas de la célula es regida por el DNA cromosómico en los genes, se plantea el problema de la forma en que los genes obtienen la información necesaria para diferenciación, y de cómo se pone en acción esta información.

Se tienen muchos datos acerca de la forma en la cual los genes regulan la síntesis de proteínas en el citoplasma. Se considera que cada gen es la base de la formación de un monómero proteínico específico; la formación de subunidades de una molécula proteínica compleja es regida por la acción de dos o tres genes. La especificidad de la molécula proteínica depende de la clase de aminoácidos que la componen y de la sucesión en que están unidos. La sucesión de aminoácidos depende, a su vez, de la sucesión de bases en el DNA cromosómico. Dado que sólo hay cuatro bases en el DNA (ver capítulo 1), y alrededor de 20 distintos aminoácidos en las proteínas, un aminoácido debe ser regido por alguna combinación de bases, y no por una sola. Los datos actuales indican que un grupo de tres bases rige la aparición de cada aminoácido, y que los tripletos de combinación de bases rigen cada uno de los 20 aminoácidos.[57, 58]

En lo que se refiere a regular la síntesis proteínica, el DNA cromosómico actúa por mediación del ácido ribonucleico o RNA. Los ácidos ribonucleicos, que difieren muy poco de la molécula de DNA, forman cadenas largas pero no se disponen en espirales dobles regulares. El tipo de RNA que lleva información genética del DNA cromosómico al citoplasma, en el cual se utiliza para la síntesis proteínica, se llama *RNA mensajero* (mRNA). El RNA mensajero dirige la ordenación de los aminoácidos en una molécula proteínica dada.

Para ayudar a las moléculas de aminoácidos a identificar los tripletos clave del RNA mensajero, se necesita una segunda clase de RNA, el *RNA de transporte* o *transferencia.* El RNA de transferencia tiene en el extremo un tripleto ACC, que sirve para la inserción del aminoácido. En cuanto el aminoácido se une al RNA de transferencia, el complejo se fija a una molécula de RNA mensajero. Cuando dos moléculas de RNA de transferencia han encontrado sus sitios específicos en el RNA mensajero, las moléculas de aminoácidos se disponen en orden y están listas para eslabonarse por enlaces peptídicos y formar una cadena peptídica específica.

La acción mutua del RNA mensajero y las moléculas de RNA de transferencia ocurre en relación con los ribosomas, pequeños gránulos con diámetro de 150 a 250 Å, que consisten en ácido ribonucleico y proteína, en cantidades aproximadamente iguales. En la etapa de síntesis proteínica, los ribosomas se unen de manera activa a las moléculas de RNA mensajero. Dado que la longitud global de la molécula de RNA mensajero excede, con mucho, del diámetro de un ribosoma, se considera que varios ribosomas pueden unirse simultáneamente al mismo RNA mensajero. Por otra parte, parece posible que la producción de una molécula proteínica resulte de acción de un ribosoma. Se supone que este ribosoma único se desplaza a lo largo del RNA mensajero.[59] En este sentido, el ribosoma pudiera compararse al sujetador de un cierre de cremallera. Un lado de la cremallera está representado por la molécula del RNA mensajero, y el lado opuesto por los tripletos de identificación en las moléculas de RNA de transferencia. El resultado es el eslabonamiento de los aminoácidos en una cadena, en forma de molécula proteínica.

Acción de genes en la diferenciación

En etapas iniciales del desarrollo, todas las células del embrión tienen la capacidad de formar un embrión completo, lo cual indica que los núcleos de las células no diferenciadas poseen toda la información necesaria para producir un embrión entero. De manera análoga, cuando se trasplantan núcleos de células endodérmicas diferenciadas de larvas de rana a huevos enucleados, estos últimos se desarrollan hasta convertirse en ranas por completo normales.[60, 61] En consecuencia, los núcleos de células indiferenciadas o diferenciadas poseen la información necesaria para todas las diferenciaciones posibles. De esta conclusión se sigue obligadamente que no todas las células se hallan en estado activo. Algunas parecen no producir RNA mensajero, y no participan en la síntesis proteínica. Durante el desarrollo, sólo algunos de los genes producen RNA mensajero, y los demás se hallan en estado quiescente.[62]

Se acepta, en general, que se impide a los genes ser activos por virtud de la presencia del llamado *represor,* que puede ser producto de

un gen especial *(gen regulador)*. El gen se torna activo al eliminar la acción represora o cuando el gen experimenta *desrepresión*. Durante el periodo de segmentación no se producen nuevas proteínas y la mayor parte de los genes están reprimidos. Al comenzar la gastrulación, aparecen nuevas proteínas, lo cual indica que algunos de los genes presentaron desrepresión. Dado que en distintas partes del embrión se sintetizan diferentes enzimas y proteínas, es obligado que haya desrepresión de número distinto de genes en varias etapas del desarrollo.

No se ha dilucidado el mecanismo verdadero de la desrepresión, pero es importante advertir que el DNA no es el único componente de los cromosomas, pues estos incluyen algunas proteínas, como *histonas*. Se considera que las histonas se envuelven alrededor de la molécula de DNA, y que de alguna manera impiden que este último presente acción mutua con otras substancias de la célula, y que forme RNA mensajero.[63] En realidad, se descubrió que las histonas preparadas de timo de ternera impedían o inhibían la síntesis de RNA dependiente de DNA.[64, 65] Por otra parte, al eliminar las histonas valiéndose de acción de la tripsina aumentó mucho la concentración de RNA en la célula.[66]

El citoplasma de la célula parece regir, en última instancia, qué genes experimentarán desrepresión. Ello se advierte de manera particular en el fenómeno de inducción. Si la inducción de la placa neural depende de emitir una proteína o nucleoproteína hacia el citoplasma de las células reactivas, lo más probable es que esta proteína cause una modificación en el citoplasma que se manifiesta en la función de los genes. El cambio en el citoplasma posiblemente sea transmitido al núcleo por una enzima o un conjunto de enzimas, que ulteriormente modifican o cambian de posición las histonas que inhiben la actividad de los genes. El resultado sería producción de nuevo RNA mensajero, el cual, a su vez, causaría producción de nuevas enzimas o proteínas estructurales. Las enzimas neoformadas pudieran, a su vez, separar otras histonas de los cromosomas. Al continuar el desarrollo, habría desrepresión de número creciente de genes y, según el tipo de estos últimos, ocurriría diferenciación en una dirección específica.

La diferenciación no es causada exclusivamente por acción de substancias inductoras, sino puede ser producida por otros factores, de la índole de hormonas y vitaminas. Al cultivar fragmentos pequeños de epitelio vaginal de ratonas jóvenes en un medio corriente, el epitelio no muestra signos de cornificación. Sin embargo, al añadir estradiol beta al medio, el epitelio se torna escamoso y cornificado.[67] De manera análoga, al desarrollar ectodermo de embriones de pollo en medio regular de cultivo de tejidos, adquiere capa escamosa cornificada. Al añadir al medio vitamina A, el epitelio se torna cúbico, pierde la queratinización y se convierte en mucosecretorio.[68, 69]

La acción mutua directa de epitelio y mesénquima también crea circunstancias especiales para la diferenciación. El crecimiento de las estructuras epiteliales y su organización especial dependen de que haya tejido conectivo. Cuando se aísla la epidermis embrionaria y no tiene contacto con el mesodermo, pronto pierde la disposición epitelial; las células se tornan reticulares y degeneran. Sin embargo, en presencia de mesénquima, la ordenación epitelial se conserva y el ectodermo se diferencia de manera normal convirtiéndose en epidermis.[70]

Hay bastantes datos acerca de la diferenciación; sin embargo, quedan muchos problemas por resolver, como estos: carácter de las substancias producidas por los tejidos adyacentes y mecanismos por virtud

de los cuales estos agentes influyen en la formación de nuevas enzimas y proteínas estructurales en las células reactivas en diferenciación.

Crecimiento

Uno de los caracteres básicos del desarrollo es el *crecimiento,* que se define como aumento de las dimensiones espaciales y del peso. El crecimiento puede lograrse de varias maneras; a saber: 1) por aumento del número de células; 2) por aumento de tamaño de células individuales, y 3) por aumento de la cantidad de substancia intercelular. Si bien el crecimiento de un órgano o tejido particulares suele ser producido por los tres componentes que actúan simultáneamente, explicaremos por separado cada uno de estos fenómenos.

Proliferación celular

En etapa inicial, el periodo de vida de una célula se dividió en *fase mitótica* e *interfase* (también llamada *fase de reposo).* Sin embargo, al aplicar timidina marcada con tritio y radioautografía, se advirtió que la vida de la célula consiste en cuatro etapas. Si bien la fase mitótica es la más fácil de identificar, un requisito indispensable para la división celular es la duplicación del DNA cromosómico, la cual ocurre durante la llamada fase de síntesis de DNA o fase "S", cuya duración varía según la cantidad de DNA que debe duplicarse.[71] Inmediatamente después de la fase "S", la célula entra en una fase "G_2" breve, que abarca desde el final de la síntesis de DNA hasta la profase de la mitosis. En la última etapa (fase "M"), los cromosomas duplicados se separan, y la mitad de cada uno de ellos pasa a las células hijas (ver capítulo 1). Después de la mitosis, las células hijas comienzan la llamada fase "G_1", que abarca desde la telofase hasta el comienzo de la siguiente fase de síntesis de DNA. En consecuencia, la vida de una célula puede expresarse de esta manera: $M \rightarrow \vdots\ G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M\ \vdots \rightarrow G_1$.

La proliferación celular del embrión comienza inmediatamente después que se han fusionado los gametos masculino y femenino, y origina formación de la mórula. Sin embargo, a pesar de las divisiones repetidas de las blastómeras, el volumen global del cigoto no aumenta, y las blastómeras en realidad disminuyen de volumen después de cada división. Este es uno de los pocos casos en los cuales el aumento del número de células no corresponde a crecimiento en el sentido de ganar tamaño.

Los estudios efectuados en la médula espinal del embrión de pollo han brindado muchos datos acerca del índice de proliferación celular y la duración de las distintas fases del ciclo de la célula. En el periodo del surco neural las células componentes, llamadas neuroepiteliales, son una población homogénea; esto es: grupo en el cual todas las células tienen caracteres morfológicos semejantes y se comportan de manera análoga.[72, 73] Valiéndose de timidina marcada con tritio, se estimó la duración de las distintas fases del ciclo celular de la siguiente manera: fase de síntesis de DNA, cuatro a cinco horas; fase G_2, dos horas; mitosis, 30 minutos, aproximadamente, y fase G_1, muy breve o inexistente. El ciclo global de las células neuroepiteliales es de ocho horas, aproximadamente, y dado que las células de la placa neural y el surco

neural forman una población homogénea, la población global se duplica cada ocho horas. Este gran aumento del número de células probablemente explique la expansión del sistema nervioso en dirección cefalocaudal, y quizá sea factor importante en el encorvamiento cefalocaudal del embrión (fig. 5-9).

Al cerrarse el surco neural se modifica la actividad de proliferación de las células. Antes, cada célula neuroepitelial al dividirse originaba dos células neuroepiteliales nuevas, pero después del cierre algunas de estas células se dividen de manera que sólo una de las células hijas sigue siendo neuroepitelial, y la otra sale del grupo de población y emigra a la periferia del tubo. Esta última célula, que se caracteriza por núcleo redondo y pálido y nucléolo teñido de obscuro, forma un neuroblasto primitivo. El neuroblasto no tiene capacidad de dividirse y es incapaz de participar en los fenómenos de crecimiento por proliferación celular. En los días siguientes, al formarse número creciente de neuroblastos, la población neuroepitelial disminuye poco a poco y el embalse en proliferación se torna menor.[74, 75]

Después de formarse la mayor parte de los neuroblastos, el fondo común neuroepitelial proliferante origina un tipo por completo distinto de célula, la célula primitiva de neuroglia; lo más probable es que estas células sean liberadas del neuroepitelio sin división previa, de manera que el fondo común en proliferación disminuye con mucha rapidez.[76, 77] Por último, al perder la luz el tubo neural, quedan pocas células neuroepiteliales. En consecuencia, cuando la médula espinal alcanza su forma definitiva, la población neuroepitelial es pequeña y no contribuye al crecimiento ulterior por virtud de proliferación. El crecimiento de la médula espinal en estas circunstancias depende de aumento del volumen de los neuroblastos, de aparición de muchos haces de fibras intercelulares, y, en grado moderado, de actividad proliferativa de las células de neuroglia.

Aumento del tamaño celular

Aunque el aumento de tamaño de células consideradas aisladamente es el factor menos importante de los que contribuyen al crecimiento, en algunos órganos y tejidos, de la índole de cristalino y sistema nervioso central, la aportación no es insignificante. El neuroblasto en la médula espinal y la célula neuroepitelial tienen tamaño semejante en etapas iniciales. Al comenzar la diferenciación el neuroblasto produce varias prolongaciones celulares que corresponden a la red dendrítica y al cilindroeje, y el cuerpo celular mismo crece mucho al aumentar la cantidad de citoplasma que posee material de Golgi, substancia de Nissl y retículo endoplásmico. En realidad, el sistema nervioso central es ejemplo destacado de tejido en el cual el aumento del tamaño de las células contribuye al crecimiento global del sistema. Las células piramidales grandes (de Betz) en la corteza cerebral, las células de Purkinje en el cerebelo y las células motoras de las astas anteriores de la médula espinal pueden quintuplicar o decuplicar su volumen original.

Otro ejemplo característico de crecimiento por aumento del volumen celular es el cristalino. Al principiar el desarrollo, el cristalino forma una vesícula y las células del polo posterior no son mucho mayores que las del polo anterior (fig. 16-2). En etapas más avanzadas, las células del polo posterior comienzan a alargarse y crecen hacia adelante,

de manera que ocupan toda la cavidad de la vesícula del cristalino. Este crecimiento celular depende de depósito de proteínas intracelulares en forma de fibras largas y delgadas. En consecuencia, para el crecimiento global del embrión el aumento del volumen celular tiene importancia relativamente secundaria; sin embargo, en algunos órganos y tejidos, como el cristalino, su papel es fundamental.

Depósito de material intercelular

Uno de los ejemplos óptimos de crecimiento por virtud de depósito de *material intercelular* se advierte en el cartílago hialino. En etapa inicial, las células de precartílago o precondrocitos están aglomeradas. Al continuar el desarrollo, cuando las células mismas crecen y se tornan funcionales, secretan una matriz cuyo componente principal es una condromucoproteína. Los componentes de carbohidratos de este complejo se forman en el aparato de Golgi, y el componente proteínico es sintetizado en el retículo endoplásmico granular. Después de conjugarse los dos componentes en el aparato de Golgi, la célula los libera en forma de condromucoproteína. Al propio tiempo que se forma la matriz, los condrocitos sintetizan tropocolágena, que a menudo se deposita en forma de colágena en la matriz fuera de la célula.[78] Aparecen gradualmente fibrillas en la matriz, y en etapa ulterior 40 por 100 del peso seco de la matriz de cartílago es colágena, en forma de red entrelazada de fibrillas. Al aumentar la cantidad de material intersticial, las células quedan aisladas entre sí y situadas en pequeños compartimientos. Aunque las células de cartílago hialino poseen la facultad de dividirse cierto tiempo, el crecimiento verdadero del tejido ocurre en la porción intercelular. Por último, se advierten pequeños grupos de células apiñadas, separados entre sí por abundante material intercelular. En consecuencia, el depósito de material intercelular como se observa en el cartílago hialino y en otros tejidos es aportación básica para el crecimiento del embrión.

Regulación del crecimiento en el embrión

Los experimentos planeados para investigar los factores que regulan el crecimiento del animal adulto sugieren netamente que el crecimiento de un órgano particular, el hígado, por ejemplo, es regulado por las necesidades funcionales.[79] Aunque esta teoría pudiera ser aceptable para órganos maduros y funcionales, es difícil comprender cómo pudiera ser valedera para los órganos prefuncionales e inmaduros que se observan en los embriones.

Para tener noción de los factores que regulan el crecimiento en el embrión, se injertaron hígados embrionarios de seis días de edad en la membrana corioalantoica de embriones de pollo de cuatro días de edad.[80] Como resultado, el hígado de los embriones huésped creció 30 por 100 más, aproximadamente, que el de los testigos. De manera análoga, al depositar extractos de hígado sobre la corioalantoides de embriones de pollo de siete días, dos o tres días después se advirtieron hipertrofia e hiperplasia de las células hepáticas.[81] Sin embargo, al trasplantar tejido hepático adulto a la membrana corioalantoica, el hígado de los embriones no mostró reacción de crecimiento.[82] En consecuencia, parece probable que el tratamiento con preparados de tejido embriona-

rio tienda a estimular el crecimiento, pero que ello no ocurre después de utilizar preparados de tejidos adultos.

Se advierte reacción diferente para los órganos endocrinos. Al injertar órganos endocrinos embrionarios o fetales en la membrana corioalantoica, se inhibe el crecimiento de las glándulas endocrinas en desarrollo, lo cual sugiere que ello pudiera ser regulado por las exigencias funcionales, como ocurre en el adulto. De manera análoga, al inyectar a embriones jóvenes de pollo extractos de sangre, se inhibe la eritropoyesis, a juzgar por disminución de la producción de hemoglobina.

El crecimiento del bazo del embrión de pollo después de trasplantar tejidos inmunológicamente competentes en la corioalantoides tiene interés particular. Las modificaciones en el bazo son de carácter degenerativo y constructivo.[83] Estos cambios, sin embargo, también son causados por trasplante de médula ósea, hígado, riñón, cerebro y piel de adulto. Dado que el bazo sometido a radiación enérgica, el de donadores inmaduros y el de adultos de cepas endogámicas no causa reacción, cabe suponer que la destrucción que se observa en el bazo de huéspedes dependa de fenómenos inmunológicos en la reacción injerto-huésped.[84] A su vez, se considera que la destrucción del tejido motiva reacción proliferativa secundaria por parte de las células del huésped, lo cual produce esplenomegalia. En resumen: cabe suponer que los argumentos aducidos a favor de que hay componentes reguladores del crecimiento específicos para tejidos no son concluyentes, y en la actualidad hay datos escasos o nulos acerca de los factores que regulan el crecimiento de los tejidos en el embrión.

Proliferación celular después del nacimiento

Aunque el crecimiento por proliferación celular no cesa al nacer, poblaciones de células importantes y numerosas ya han alcanzado el número definitivo y total en esta etapa del desarrollo. Ello se advierte fácilmente al administrar a animales neonatos inyecciones seriadas de timidina marcada con tritio. Esta substancia no se incorpora en grandes poblaciones celulares; por ejemplo: células motoras de las astas anteriores, células de Purkinje, células ganglionares de las raíces posteriores y otras poblaciones de neuronas en la corteza cerebral, lo cual indica que tales poblaciones han perdido la capacidad para dividirse. En consecuencia, aproximadamente en la época del nacimiento, y en algunos casos mucho antes del mismo, algunas poblaciones celulares han alcanzado número definitivo y no contribuyen al crecimiento por virtud de la proliferación. Estas poblaciones, llamadas *poblaciones celulares estáticas,* se observan principalmente en el sistema nervioso central, pero también las hay en otros tejidos y órganos.[85]

Aunque las neuronas del sistema nervioso central no proliferan después del nacimiento, continúa el crecimiento de los órganos a causa de la actividad de proliferación de la neuroglia, el aumento del tamaño de las neuronas mismas y la aparición de haces voluminosos de fibras mielínicas.[86, 87] En consecuencia, aunque en el neonato algunas poblaciones celulares se han tornado estáticas, otras siguen proliferando y reciben el nombre de *poblaciones celulares en expansión.* El índice de proliferación puede estimarse al medir la concentración de DNA tiempo variable después del nacimiento. Dado que la cantidad de DNA por célula es constante, el aumento progresivo del DNA en determinado

órgano indica aumento progresivo del número de células.[88] Entre los siete y los 90 días de edad, el número de células en el riñón de la rata aumenta aproximadamente en 6.5 veces, y en el páncreas en 18.2 veces. En consecuencia, el índice de proliferación después del nacimiento varía en distintos órganos, y también entre poblaciones celulares del mismo órgano.

El crecimiento en el sentido de aumento de las dimensiones espaciales cesa al alcanzar la madurez completa. Sin embargo, al tratar un animal adulto con timidina marcada con tritio e investigar la captación tisular de DNA, en algunos órganos y tejidos se advierte actividad intensa de proliferación. La cantidad de DNA en estos tejidos permanece constante, lo cual significa que no se modifica el número global de células. La diferencia entre la constancia de DNA total y la aparición de actividad intensa de síntesis de esta substancia indica que muchas células se añaden a la población por mitosis, pero pocas o ninguna se conservan para sumarse a la población. Cabe suponer que las células producidas por mitosis se pierden finalmente por degeneración o migración. Este fenómeno se advierte de manera particular en las células del epitelio intestinal.[89, 90] Las células formadas en las criptas emigran siguiendo la superficie de las vellosidades, llegan a la punta de las mismas y se desprenden ulteriormente hacia el interior del intestino. De manera análoga, una corriente ininterrumpida de linfocitos producidos en el timo dejan este órgano en gran número para llegar a la circulación. Las poblaciones celulares donde la producción es equilibrada por pérdida se llaman *poblaciones celulares en renovación.*[91] La magnitud de la renovación es impresionante, y se calcula que en el aparato gastrointestinal de la rata se producen diariamente 2 000 millones de células, aproximadamente.

En la mayor parte de las poblaciones en renovación la división se advierte en células poco diferenciadas. Estos elementos, llamados *células madre,* se presentan en la capa basal de la piel y en las criptas entre las vellosidades intestinales. En cuanto se han dividido las células madre, una de las células hijas suele dejar la población para emigrar y diferenciarse, y la otra queda en la capa de células madre y comienza la síntesis de DNA para la siguiente división. Aunque las poblaciones celulares en renovación tienen papel importante en lo que se refiere a conservar tejidos y órganos del animal adulto, en el embrión no se han descrito hasta la fecha.

Bibliografía

1. Roux, W. Zur Frage der Axenbestimmung des Embryo im Froschei. Biol. Zblt., **8:** 399, 1888.
2. Endres, H. Ueber Anstick-und Schnürversuche an Eiern von Triton taeniatus. Schles. Ges. Vaterländ. Kultur, **73,** 1895.
3. Spemann, H. Entwicklungsphysiologische Studien am Triton-Ei. I. Arch. Entwmech. Org., **12:** 224, 1901.
4. Spemann, H. Entwicklungsphysiologische Studien am Triton-Ei. III. Arch. Entwmech. Org., **16:** 551, 1903.
5. Weissman, A. *Das Keimplasma. Eine Theorie des Vererbung.* Fisher, Jena, 1892.
6. Spemann, H. Ueber Transplantationen an Amphibienembryonen im Gastrulastadium. S. B. Ges. naturf. Fr. Berl., **9:** 306, 1916.

7. SPEMANN, H. Ueber die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryo. Arch. Entwmech. Org., **43:** 448, 1918.
8. SPEMANN, H., AND MANGOLD, H. Ueber Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. Arch. Entwmech. Org., **100:** 599, 1924.
9. WOERDEMAN, M. W. On lens induction. Proc. Kon. Ned. Akad. Wetensch., Amst., **42:** 290, 1939.
10. TWITTY, V. Eye. In *Analysis of Development*, edited by B. H. Willier, P. A. Weiss and V. Hamburger. Saunders, Philadelphia, 1955.
11. MANGOLD, O. Ist das Induktionsmittel diffusionsfähig? In "Versuche zur Analyse der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung." Naturwissenschaften, **20:** 971, 1932.
12. DALCQ, A. *L'oeuf et son dynamisme organisateur*. Michel, Paris, 1941.
13. NEEDHAM, J. *Biochemistry and Morphogenesis*. University Press, Cambridge, 1942.
14. BRACHET, J. *The Biochemistry of Development*. Pergamon Press, London, 1960.
15. BRACHET, J. Nucleic acids and growth. In *Fundamental Aspects of Normal and Malignant Growth*, edited by W. Nowinski. Elsevier, Amsterdam, 1960.
16. WEISS, P. Cell contact. Int. Rev. Cytol., **7:** 391, 1958.
17. WEISS, P. Perspectives in the field of morphogenesis. Quart. Rev. Biol., **25:** 177, 1950.
18. McKEEHAN, M. S. Cytological aspects of embryonic lens induction in the chick. J. exp. Zool., **117:** 31, 1951.
19. LANGMAN, J. Morphological aspects in the development of the crystalline lens in the chick embryo. Acta Morph. Neerl.-Scand., **1:** 1, 1956.
20. McKEEHAN, M. S. Induction of portions of chick lens without contact with the optic cup. Anat. Rec., **132:** 297, 1958.
21. SIRLIN, J. L., AND BRAHMA, S. K. Studies on embryonic induction using radioactive tracers. II. The mobilization of protein components during induction of the lens. Develop. Biol., **1:** 234, 1959.
22. GROBSTEIN, C. Morphologic interaction between embryonic mouse tissues separated by a membrane filter. Nature (Lond.), **172:** 869, 1953.
23. GROBSTEIN, C. Trans-filter induction of tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme. Exp. Cell Res., **10:** 424, 1956.
24. GROBSTEIN, C. Some transmission characteristics of the tubule inducing influence on mouse metanephrogenic mesenchyme. Exp. Cell Res., **13:** 575, 1957.
25. GROBSTEIN, C. Cell contact in relation to embryonic induction. Exp. Cell Res. (Suppl.), **8:** 234, 1961.
26. EBERT, J. D. The acquisition of biological specificity. In *The Cell*, edited by J. Brachet and A. E. Mirsky. Academic Press, New York, 1959.
27. NEEDHAM, J., WADDINGTON, C. H., AND NEEDHAM, D. M. Physicochemical experiments on the amphibian organizer. Proc. roy. Soc., London, Ser. B, **114:** 393, 1934.
28. FISHER, F. G., WEHMEIER, E., LEHMANN, H., JÜHLING, L., AND HULTZSCH, K. Zur Kenntniss der Induktionsmittel in der Embryonal-Entwicklung. Ber. dtsch. chem. Ges., **68:** 1196, 1935.
29. WADDINGTON, C. H., NEEDHAM, J., AND BRACHET, J. Studies on the nature of the amphibian organization centre. III. The activation of the evocator. Proc. roy. Soc., London, Ser. B, **120:** 173, 1936.
30. OKADA, Y. K. Neural induction by means of inorganic implantation. Growth, **2:** 49, 1938.
31. BEATTY, R. A., DE JONG, S., AND ZEILINSKI, M. A. Experiments on the effect of dyes in induction and respiration in the amphibian gastrula. J. Exp. Biol., **16:** 150, 1939.
32. WILDE, C. E. The urodele neuroepithelium. II. The relationship between phenylalanine metabolism and the diff. of neural crest cells. J. Morph., **97:** 313, 1955.

33. WILDE, C. E. The urodele neuroepithelium. III. The presentation of phenylalanine to the neural crest by archenteron roof mesoderm. J. exp. Zool. **133:** 409, 1956.
34. FELL, H. B., AND MELLANBY, E. Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A. J. Physiol. (Lond.), **119:** 470, 1953.
35. BRACHET, J. La détection histochimique des acides pentosenucléiques. Enzymologia, **10:** 87, 1941.
36. BRACHET, J. Le rôle des acides nucléiques dans l'induction chez les amphibiens. Acta Biol. Belg., **2:** 16, 1942.
37. BRACHET, J. Le rôle et la localisation des acides nucléiques au cours du développement embryonnaire. C. R. Soc. Biol. (Paris), **142:** 1241, 1948.
38. HAYASHI, Y. The effects of pepsin and trypsin on the inductive ability of pentose nucleoprotein from guinea pig liver. Embryologia, **4:** 33, 1958.
39. HAYASHI, Y. The effect of ribonuclease on the inductive ability of liver pentose nucleoprotein. Develop. Biol., **1:** 247, 1959.
40. YAMADA, T. Induction of specific differentiation by samples of proteins and nucleoproteins in the isolated ectoderm of Triturus gastrulae. Experientia, **14:** 81, 1958.
41. YAMADA, T., AND TAKATA, K. A technique for testing macromolecular samples in solution for morphogenetic effects on the isolated ectoderm of the amphibian gastrula. Develop. Biol., **3:** 411, 1961.
42. TIEDEMANN, H. Ueber die chemische Natur der organdeterminierenden Stoffe beim Organizator-Effekt Spemanns. Verh. d. Deutschen Zool. Ges., **251,** 1961.
43. TIEDEMANN, H. Biochemische Untersuchungen ueber die Induktionsstoffe und die Determination der ersten Organanlagen bei Amphibien. Colloquium d. Ges. F. physiolog. Chemie, Mosbach, **13:** 177, 1962.
44. SPIEGELMAN, S. Differentiation as the controlled production of unique enzymatic patterns. Symp. Soc. exp. Biol., **2:** 286, 1948.
45. BOELL, E. J. Biochemical differentiation during amphibian development. Ann. N. Y. Acad. Sci., **49:** 773, 1948.
46. BOELL, E. J. Energy exchange and enzyme development during embryogenesis. In *Analysis of Development*, edited by B. H. Willier, P. A. Weiss and V. Hamburger. W. B. Saunders, Philadelphia, 1955.
47. MOOG, F. The physiological significance of the phosphomono-esterases. Biol. Rev., **21:** 41, 1946.
48. HARDY, M. H. The histochemistry of hair follicles in the mouse. J. Anat. (Lond.), **90:** 285, 1952.
49. TEN CATE, G., AND VAN DOORENMAALEN, W. J. Analysis of the development of the eye-lens in chicken and frog embryos by means of the precipitin reaction. Proc. Konink. Nederl. Akad. van Wetensch. (Amst.), **53:** 894, 1950.
50. LANGMAN, J., SCHALEKAMP, M., KUIJKEN, M., AND VEEN, R. Sero-immunological aspects of lens development in chick embryos. Acta Morph. Neerl.-Scand., **1:** 142, 1956.
51. LANGMAN, J. The first appearance of specific antigens during the induction of the lens. J. Embryol. exp. Morph., **7:** 193, 1959.
52. LANGMAN, J. Appearance of antigens during development of the lens. J. Embryol. exp. Morph., **7:** 264, 1959.
53. MAISEL, H., AND LANGMAN, J. An immuno-embryological study on the chick lens. J. Embryol. exp. Morph., **9:** 191, 1961.
54. ZWAAN, J., AND IKEDA, A. The changing cellular localization of alpha-crystallin in the lens of the chicken embryo studied by immunofluorescence. Dev. Biol., **15:** 348, 1967.
55. ZWAAN, J. Lens specific antigens and cytodifferentiation in the developing lens. J. Cell. Physiol., **72** (Suppl. 1): 47, 1968.
56. ZWAAN, J., AND IKEDA, A. Macromolecular events during differentiation of the chicken lens. Exp. Eye Res., **7:** 301, 1968.

57. CRICK, F. H. C. The genetic code. Sci. Amer., **207:** 66, 1962.
58. NIREMBERG, M. W. The genetic code. Sci. Amer., **208:** 80, 1963.
59. RICH, A. Polyribosomes. Sci. Amer., **209:** 44, 1963.
60. BRIGGS, R., AND KING, T. J. Changes in the nuclei of differentiating entoderm cells as revealed by nuclear transplantation. J. Morph., **100:** 269, 1957.
61. KING, T. J., AND BRIGGS, R. Transplantation of living nuclei of late gastrulae into enucleated eggs of Rana pipiens. J. Embryol. exp. Morph., **2:** 73, 1954.
62. JACOB, F., AND MONOD, J. On the regulation of gene activity. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol., **26:** 193, 1961.
63. BLOCH, D. P. On the derivation of histone specificity. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), **48:** 324, 1962.
64. BARR, G. C., AND BUTLER, J. A. V. Histones and gene function. Nature (Lond.), **199:** 1170, 1963.
65. BONNER, J., HUANG, R. C., AND GILDEN, R. V. Chromosomally directed protein synthesis. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), **50:** 893, 1963.
66. ALLFREY, V. G., LITTAU, V. C., AND MIRSKY, A. E. On the role of histones in regulating ribonucleic acid synthesis in the cell nucleus. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), **49:** 414, 1963.
67. HARDY, M. H. Vaginal cornification of the mouse produced by oestrogens in vitro. Nature (Lond.), **172:** 1196, 1953.
68. WEISS, P., AND JAMES, R. Skin metaplasia in vitro induced by brief exposure to vitamin A. Exp. Cell Res. (Suppl.), **3:** 381, 1955.
69. FELL, H. B., AND MELLANBY, E. Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A. J. Physiol., **119:** 470, 1952.
70. GROBSTEIN, C. Epithelio-mesenchymal specificity in the morphogenesis of mouse sub-mandibular rudiments in vitro. J. exp. Zool., **124:** 383, 1953.
71. LAMERTON, L F., AND FRY, R. I. M. *Cell Proliferation.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.
72. MARTIN, A., AND LANGMAN, J. The development of the spinal cord examined by autoradiography. J. Embryol. exp. Morph., **14:** 25, 1965.
73. LANGMAN, J., GUERRANT, R. L., AND FREEMAN, B. G. Behavior of neuroepithelial cells during closure of the neural tube. J. Comp. Neurol., **127:** 399, 1966.
74. LANGMAN, J., AND HADEN, C. The development and migration of neuroblasts in the spinal cord of the chick embryo. J. Comp. Neurol. (in press).
75. FUJITA, S. Analysis of neuron production in the central nervous system by H^3-thymidine autoradiography. J. Comp. Neurol., **122:** 311, 1964.
76. LANGMAN, J., AND SYDNOR, C. F. The origin of glia in the chick embryo spinal cord. J. Comp. Neurol. (in press).
77. FUJITA, S. The matrix cell and cytogenesis in the developing central nervous system. J. Comp. Neurol., **120:** 37, 1963.
78. REVEL, J. P., AND HAY, E. D. An autoradiographic and electron microscopic study of collagen synthesis in differentiating cartilage. Zeitschr. f. Zellforsch., **61:** 110, 1963.
79. GOSS, R. J. *Adaptive Growth.* Academic Press, New York, 1964.
80. WEISS, P., AND WANG, H. Growth response of the liver of embryonic chick hosts to the incorporation in the area vasculosa of liver and other organ fragments. Anat. Rec., **70:** 62, 1941.
81. ALOV, J. A., AND SEMENOVA, N. F. Activation of the division and growth of cells during regeneration. Bull. exp. Biol. Med., **46:** 1137, 1958.
82. SIMONSEN, M. The impact on the developing embryo and the newborn animal of adult homologous cells. Acta Path. Microbiol. Scand., **40:** 480, 1957.
83. DELANNEY, L. E., AND EBERT, J. D. On the chick spleen: origin, patterns of normal development and their experimental modification. Contrib. Embryol., **37:** 57, 1962.

84. MUN, A. M., TARDENT, P., ERRICO, J., EBERT, J. D., DELANNEY, L. F., AND ARGYRIS, T. S. An analysis of the initial reaction in the sequence resulting in homologous splenomegaly in the chick embryo. Biol. Bull., **123:** 366, 1962.
85. LEBLOND, C. P. Classification of cell populations on the basis of their proliferative behavior. Nat. Cancer Inst. Monogr., **14:** 119, 1964.
86. HOMMES, O. R., AND LEBLOND, C. P. Mitotic division of neuroglia in the normal adult rat. J. Comp. Neurol., **129:** 269, 1967.
87. ALTMAN, J. Proliferation and migration of undifferentiated precursor cells in the rat during postnatal gliogenesis. Exp. Neurol., **16:** 263, 1966.
88. ENESCO, M., AND LEBLOND, C. P. Increase in cell number as a factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat. J. Embryol. exp. Morph., **10:** 530, 1962.
89. LEBLOND, C. P., AND STEVENS, C. E. The constant renewal of intestinal epithelium in the albino rat. Anat. Rec., **100:** 357, 1948.
90. LEBLOND, C. P., AND MESSIER, B. Renewal of chief cells and goblet cells in the small intestine as shown by radioautography after injection of thymidine-H^3 in mice. Anat., Rec., **132:** 247, 1958.
91. LEBLOND, C. P., AND WALKER, B. E. Renewal of cell populations. Physiol. Rev., **36: 255, 1956.**
92. LEBLOND, C. P., GREULICH, R. C., AND PEREIRA, J. P. M. Relationship of cell formation and cell migration in the renewal of stratified squamous epithelium. In *Advances in Biology of Skin*, **5:** 39, 1964.

SEGUNDA PARTE

EMBRIOLOGIA ESPECIAL

CAPITULO **9**

Sistema esquelético

DESARROLLO NORMAL
* **CONDROGENESIS**
* **OSTEOGENESIS:** *osificación intramembranosa; osificación endocondral*
* **COLUMNA VERTEBRAL**
* **CRANEO:** *neurocráneo; viscerocráneo*

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **COLUMNA VERTEBRAL:** *espina bífida*
* **CRANEO:** *microcefalia; acrocefalia*
* **ESQUELETO APENDICULAR:** *amelia, focomelia; micromelia; simpodia; sindactilia; deformidad en pinza de langosta; síndrome por talidomida*

Desarrollo normal

Condrogénesis

El cartílago es formado por células mesenquimatosas y puede observarse en embriones de cinco semanas de edad, aproximadamente. En algunas áreas las células del mesénquima comienzan a proliferar, se tornan redondas *(condroblastos)* y forman un tejido compacto y abundante en células llamado *precartílago.* Los espacios intercelulares del precartílago poseen fibras colágenas incluidas en una substancia basófila homogénea, la llamada *substancia fundamental* o *de cemento.* Al continuar el desarrollo, la substancia intercelular o *matriz del cartílago* se torna muy voluminosa y separa las células. Según el tipo de matriz, hay tres clases de cartílago; a saber: 1) *cartílago hialino,* que se observa en las superficies articulares de los huesos en las articulaciones sinoviales, y posee substancia intercelular con fibrillas colágenas delicadas incluidas en abundante substancia fundamental; 2) *cartílago fibroso,* que se observa en los discos intervertebrales y posee muchas fibras gruesas dentro de substancia fundamental menos abundante; por último, 3) *cartílago elástico,* que, además de fibras colágenas, posee fibras elásticas amarillas arborescentes.

Osteogénesis

Osificación intramembranosa. En las zonas donde se forma tejido óseo membranoso, las células de mesénquima proliferan y gradualmente cambian de forma. Las células neoformadas, los *osteoblastos,* tienen citoplasma basófilo y núcleo excéntrico (fig. 9-1, *A*).[1]

Los osteoblastos en etapa inicial tienen disposición irregular, pero después se orientan en hileras y secretan material colágeno, llamado *hueso provisional, hueso no maduro* o *tejido osteoide.* Esta substancia da al tejido aspecto membranoso, por lo cual esta clase de osificación se llama *osificación intramembranosa.* A cierta distancia de los osteoblastos, el tejido osteoide se transforma en matriz ósea y ulteriormente presenta calcificación. Se considera que la calcificación resulta de la liberación de una enzima, la *fosfatasa,* producida por los osteoblastos; el hueso neoformado siempre está separado de los osteoblastos por una capa delgada de tejido osteoide. Sin embargo, algunos osteoblastos quedan atrapados en el hueso mismo y forman *osteocitos* o *células óseas* (fig. 9-1, *A*). Con el tiempo, aparecen *espículas óseas* aciculares, que progresivamente se irradian desde los centros primarios de osificación hacia la periferia (fig. 9-1, *B*).

Una vez que está adelantada la osificación del centro primario, el primordio es rodeado por mesénquima compacto que forma el *periostio.* En la superficie interna de esta capa las células mesenquimatosas se convierten por diferenciación en osteoblastos, los cuales depositan láminas óseas paralelas en la superficie del centro primario de osificación. Estas

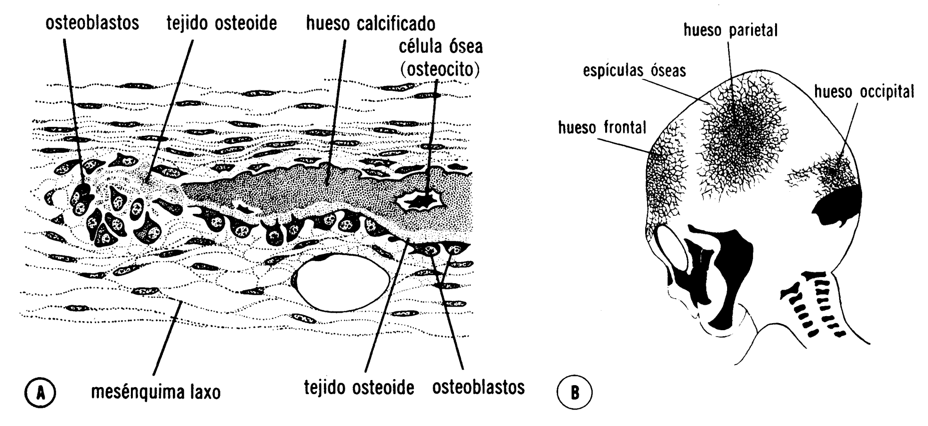


FIG. 9-1. A, *Esquema en el cual se muestra la osificación intramembranosa. En el lado izquierdo, las células de mesénquima se convierten en osteoblastos de disposición irregular que depositan tejido osteoide. Hacia la derecha, los osteoblastos se han ordenado en hileras regulares y siguen secretando tejido osteoide o hueso provisional. A cierta distancia de los osteoblastos, el tejido osteoide se transforma en matriz ósea, la cual experimenta calcificación. El hueso neoformado está invariablemente separado de los osteoblastos por una capa delgada de tejido osteoide. Adviértase que algunos osteoblastos quedan atrapados en el hueso calcificado y se convierten en células óseas u osteocitos.* B, *Esquema de los huesos del cráneo de un embrión de tres meses de edad (dibujado de una preparación aclarada y teñido con alizarina). Obsérvese que las espículas óseas se extienden a partir de los centros primarios de osificación en los huesos planos del cráneo.*

láminas paralelas de hueso formadas por el periostio se llaman *hueso perióstico* o *compacto.*

Al añadirse cada capa nueva de hueso a la superficie, algunos osteoblastos quedan incluidos y se convierten en células óseas u *osteocitos;* están situadas en pequeñas lagunas y en contacto mutuo por virtud de conductos de pequeño calibre, los *canalículos.* Los osteoblastos perdidos de esta manera son substituidos ininterrumpidamente por otros que forma el periostio.

En la vida posnatal los huesos membranosos, como los del cráneo, crecen por aposición de nuevas capas en la superficie externa, y por resorción osteoclástica simultánea en el interior.[3]

Osificación endocondral. Hacia la séptima semana del desarrollo los huesos largos de las extremidades están representados por "modelos" de cartílago hialino, rodeados por una capa de mesénquima vascularizado y compacto (fig. 9-2, *A),* que en etapa inicial forma el *pericondrio* y ulteriormente se convierte en *periostio.*

Poco después, una yema vascular invade el centro del modelo cartilaginoso, y alrededor de los sitios de erosión las células cartilaginosas reaccionan de manera que por último se identifican cuatro zonas, cada una de las cuales corresponde a una etapa específica de la formación endocondral de tejido óseo (fig. 9-2, *B);* a saber: 1) una zona en la cual las células de cartílago muestran mitosis abundantes, la llamada región de crecimiento activo; 2) zona de hipertrofia celular; 3) zona donde las células mueren y la matriz intercelular presenta depósitos de sales cálcicas, y 4) zona de capilares invasores que ocupan las lagunas dejadas por las células muertas.

Los capilares invasores se acompañan de células mesenquimatosas especializadas, los *osteoclastos,* que disgregan la matriz calcificada, de manera que se fusionan las lagunas que eran pequeñas en etapa inicial. Otras células mesenquimatosas especializadas, los *osteoblastos,* se disponen siguiendo las paredes de las lagunas grandes neoformadas y depositan hueso sobre las espículas cartilaginosas calcificadas restantes (fig. 9-2, *B, C).* Este fenómeno, llamado *osificación endocondral,* origina espículas de cartílago revestidas de hueso *(espículas mixtas).*

Poco después de haberse formado, muchas espículas de situación central son disgregadas por osteoclastos y sólo quedan intactas las espículas laterales que refuerzan la pared del hueso. Por la resorción, en el centro del hueso se forma la cavidad medular de grueso calibre (fig. 9-2, *C).*

A partir del centro primario de osificación en la *diáfisis* del hueso, la osificación endocondral progresa gradualmente hacia los extremos del "modelo" cartilaginoso. Aunque las células de cartílago adyacentes a la cavidad medular están tumefactas, las más alejadas son pequeñas, aglomeradas y se multiplican activamente, lo cual forma una zona de crecimiento activo en cada extremo de la cavidad medular (fig. 9-2, *C).*

Al nacer, la diáfisis del hueso suele estar completamente osificada, pero los dos extremos, llamados *epífisis,* siguen siendo cartilaginosos. Sin embargo, poco después aparecen centros de osificación en las epífisis, en las cuales continúa la osificación endocondral de manera análoga a como explicamos para la diáfisis (fig. 9-2, *C).* Por último, las epífisis quedan constituidas por hueso esponjoso cubierto de una corteza cartilaginosa.

Entre los centros de osificación diafisario y epifisario permanece cierto tiempo una lámina cartilaginosa, llamada *lámina epifisaria, disco epifisario* o *cartílago epifisario,* que tiene papel importante en el crecimiento

longitudinal del hueso (fig. 9-3). En las dos superficies de la lámina continúa la osificación endocondral, rápidamente en el lado diafisario y con mucha lentitud en el epifisario. Cuando el hueso ha alcanzado longitud completa, desaparecen los discos epifisarios y las epífisis consolidan con la diáfisis.

En los huesos largos hay disco epifisario en ambos extremos; en los menores, como las falanges, sólo lo hay en un extremo; en los huesos irregulares, verbigracia las vértebras, se advierten uno o más centros primarios de osificación, y por lo regular varios centros secundarios.[4]

El crecimiento longitudinal ocurre en los cartílagos epifisarios; el aumento de grosor es cada vez más complicado. En la porción recta de la diáfisis, llamada *cilindro,* el hueso crece por depósito de nuevas capas del hueso perióstico en la cara externa, y por resorción osteoclástica simultánea en el interior o *superficie endóstica* (fig. 9-3). De esta manera, aumentan los diámetros interno y externo de la diáfisis. En la región epifisaria, el aumento de grosor depende de expansión radial de la corteza cartilaginosa y de osificación endocondral progresiva en el interior. Dado que el crecimiento es mayor en la región epifisaria que en la diáfisis, los dos extremos de esta última se tornan infundibuliformes (fig. 9-3). En estas zonas, el aumento de diámetro resulta de un mecanismo por completo distinto, pues se deposita hueso en la superficie endóstica y la resorción ocurre en la superficie externa.[5]

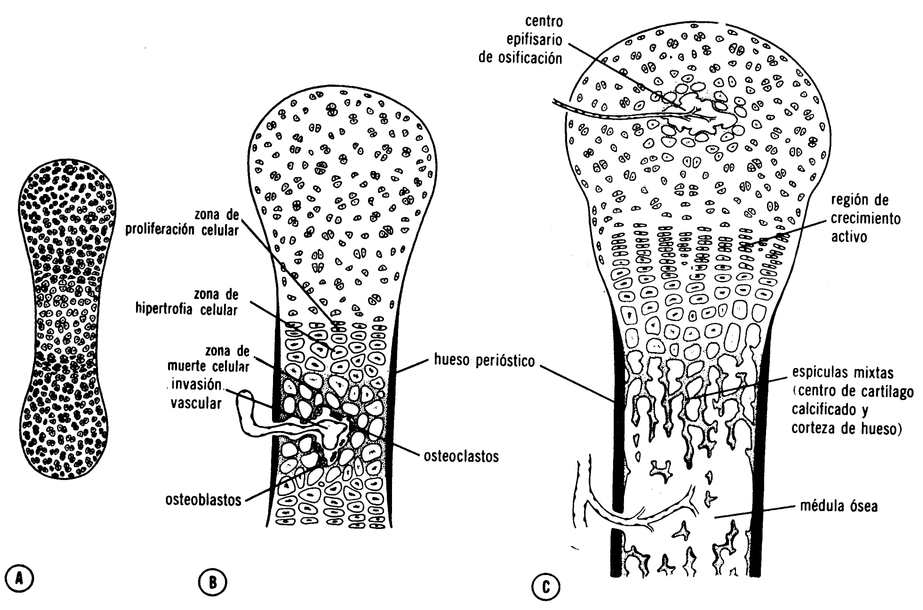


FIG. 9-2. *Esquema de la osificación endocondral.* A, *Modelo de cartílago hialino.* B, *Alrededor del sitio de erosión, donde una yema vascular invade el centro de la diáfisis, pueden advertirse cuatro capas; a saber: 1) zona de proliferación celular; 2) zona de hipertrofia celular; 3) zona de muerte celular donde la matriz experimenta depósito de sales cálcicas, y 4) zona lacunar con osteoclastos y osteoblastos. Adviértase el depósito de hueso perióstico en la periferia de la diáfisis.* C, *Las espículas óseas centrales desaparecen y las externas refuerzan la pared del hueso. Obsérvese que la osificación en la epífisis avanza de manera semejante a como lo hace en la diáfisis.*

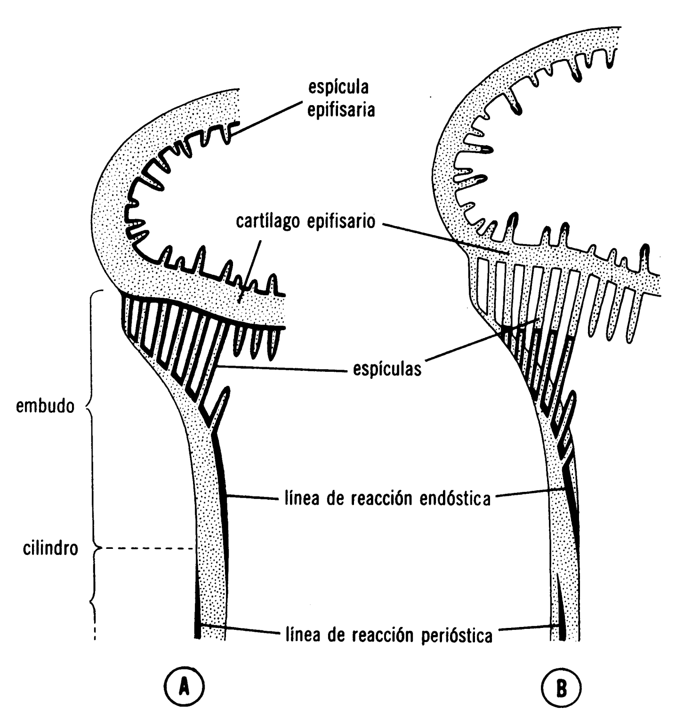


FIG. 9-3. A, *Esquema que corresponde a parte de la cabeza y la diáfisis de un hueso largo en una rata joven en crecimiento, que se mató unas horas después de la inyección subcutánea de fósforo radiactivo (^{32}P). (El fósforo se fija en los sitios de depósito óseo activo.) Las líneas gruesas obscuras indican las superficies de depósito del material radiactivo; esto es: ambas superficies de la lámina epifisaria, espículas de metáfisis y epífisis, superficie endóstica de la porción infundibuliforme, y superficie perióstica de la porción cilíndrica de la diáfisis.* B, *Esquema en el que se muestra la distribución del fósforo radiactivo varios días después de inyectarlo. En esta etapa, el fósforo radiactivo se presenta en las espículas bastante por arriba y por abajo de la lámina epifisaria, y en el interior de la zona compacta de la diáfisis. La línea radiactiva observada en la superficie endóstica de la porción infundibuliforme poco después de la inyección ha quedado profundamente incluida en el hueso en la mayor parte de la longitud de la porción en embudo; incluso hay resorción por actividad osteclástica en el extremo más ancho. (Según Leblond y Greulich, con modificaciones.)*

Columna vertebral

Durante la cuarta semana de vida intrauterina, las células de los esclerotomas emigran hacia el centro y rodean la médula espinal y la notocorda (fig. 5-6, *D),* lo cual forma una columna mesenquimatosa larga, que conserva huellas de su origen segmentario, pues los bloques de esclerotoma están separados por áreas menos compactas que incluyen las *arterias intersegmentarias* (fig. 9-4, *A).*

En el desarrollo ulterior, la porción caudal de cada segmento de esclerotoma experimenta condensación y se une a la porción cefálica del esclerotoma subyacente, de manera que el tejido intersegmentario queda incluido en el *cuerpo vertebral precartilaginoso* (fig. 9-4, *B).* Así, pues, el cuerpo de la vértebra tiene origen intersegmentario.[6]

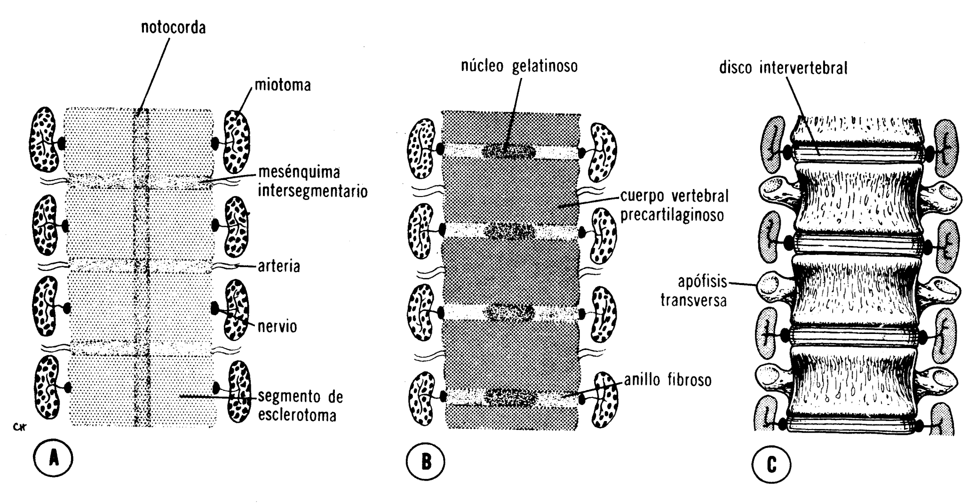


FIG. 9-4. *Esquema de la formación del raquis en varias etapas de desarrollo.* A, *En la cuarta semana de vida intrauterina los segmentos de esclerotoma están separados por tejido intersegmentario menos compacto; adviértanse la posición de miotomas, arterias intersegmentarias y nervios segmentarios.* B, *Los cuerpos vertebrales precartilaginosos son formados por las mitades superior e inferior de dos esclerotomas sucesivos y por el tejido intersegmentario. La notocorda degenera, excepto en la región del disco intervertebral, donde forma el núcleo gelatinoso o pulposo.* C, *Raquis en el adulto; los miotomas quedan dispuestos a manera de puente sobre los discos intervertebrales.*

Las células originadas en la porción cefálica del esclerotoma subyacente ocupan el espacio entre dos cuerpos vertebrales cartilaginosos, y de este modo contribuyen a formar el *disco intervertebral.*[7] La notocorda experimenta regresión completa en la región de los cuerpos vertebrales, pero persiste y crece en la que corresponde al disco intervertebral; en este sitio, experimenta degeneración mucoide y se forma el *núcleo pulposo* o *gelatinoso,* que ulteriormente es rodeado por las fibras circulares del *anillo fibroso;* las dos estructuras forman el *disco intervertebral* (fig. 9-4, *C).*[8]

La redistribución de los esclerotomas al formar las vértebras definitivas hace que los miotomas se dispongan a manera de puente sobre los discos intervertebrales, y esta modificación brinda a los músculos posibilidad de mover el raquis (fig. 9-4, *B, C).* Por el mismo motivo, las arterias intersegmentarias, situadas en etapa inicial entre los esclerotomas, se disponen a mitad de la distancia sobre los cuerpos vertebrales. Sin embargo, los nervios raquídeos se sitúan cerca de los discos intervertebrales y salen del raquis por los agujeros de conjunción.

Cráneo

El cráneo puede dividirse en dos partes; a saber: *neurocráneo,* que forma una cubierta protectora para el encéfalo, y *viscerocráneo,* que origina el esqueleto de la cara. En etapa inicial del desarrollo, ambas partes están formadas por mesénquima compacto; después, algunas porciones se convierten en hueso membranoso y otras en cartílago; estas últimas, a su vez, pueden persistir toda la vida o presentar osificación endocondral.

Neurocráneo. Conviene dividir al neurocráneo en dos partes; a saber: 1) *base del cráneo* o *condrocráneo,* que experimenta osificación endocondral, y 2) *huesos planos,* que presentan osificación intramembranosa.

La notocorda tiene papel importante en la formación de la base del cráneo. La condrificación del mesénquima que rodea a esta estructura forma el *cartílago paracordal* o *lámina basal* (fig. 9-5, *A*). Esta lámina se extiende desde la silla turca hasta los somitas occipitales que forman cuatro esclerotomas bastante característicos. El más cefálico de estos esclerotomas desaparece, pero persisten los otros tres y forman un cartílago no segmentado que se fusiona con la lámina basal.[9] En consecuencia, la base del occipital está formada por el cartílago paracordal y por los cuerpos de los esclerotomas occipitales (fig. 9-5, *B*). En etapa ulterior, el hueso occipital se extiende hacia atrás alrededor del tubo neural y forma el *techo occipital.* Aunque la segmentación original de los esclerotomas occipitales desaparece, quedan huellas de la misma en la estructura del agujero condíleo anterior. A veces, el nervio hipogloso sale del cráneo por un conducto dividido en dos porciones por un puente óseo.

Rostralmente en relación con la lámina paracordal se observan los *cartílagos hipofisarios* o *polares* y las *trabéculas craneales* (fig. 9-5, *A*). Estos cartílagos pronto experimentan fusión y originan el cuerpo del *esfenoides* y el *etmoides,* respectivamente. De esta manera se origina una placa media alargada de cartílago, que va desde la región nasal hasta el borde anterior del *agujero occipital.*

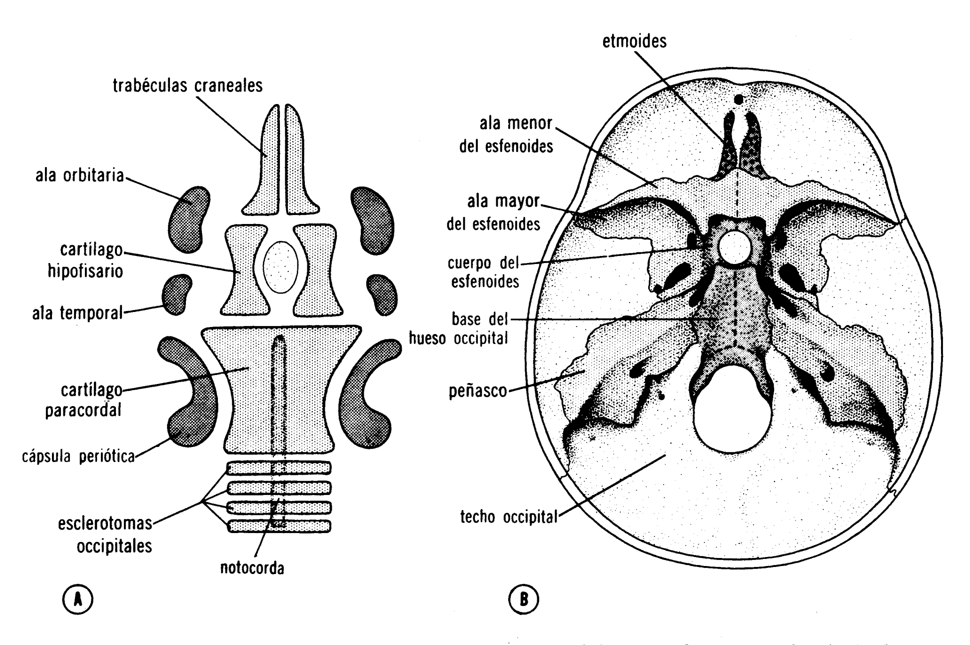


FIG. 9-5. A, *Esquema de los componentes que participan en la formación de la base del cráneo o condrocráneo. (Según Clara, con modificaciones.)* B, *Esquema del condrocráneo del adulto visto por arriba, para observar los derivados de los diversos componentes representados en* A.

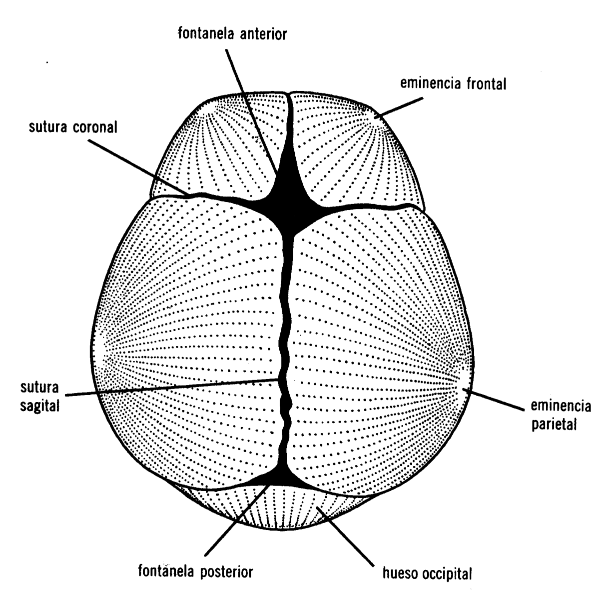


FIG. 9-6. *Cráneo del neonato, visto por arriba. Obsérvense las fontanelas anterior y posterior y las suturas.*

A los lados de la lámina mediana surgen otras condensaciones mesenquimatosas; la más rostral, *ala orbitaria* u *orbitosfenoides,* forma el ala menor del esfenoides. Le sigue caudalmente el *ala temporal* o *alisfenoides,* que origina el ala mayor del esfenoides; estos componentes en etapa ulterior se fusionan con la lámina media y entre sí, excepto en los orificios por los cuales salen del cráneo algunos pares craneales (figura 9-5, *B).*

La *cápsula ótica* es un tercer componente situado hacia afuera de la lámina paracordal.[10] Este cartílago, que rodea a la vesícula auditiva, origina las porciones petrosa y mastoidea del hueso temporal, las que, en etapa más avanzada del desarrollo, experimentan fusión con el ala temporal y la lámina paracordal y forman el temporal definitivo. Así, pues, la base del cráneo se forma por cartílago y ulteriormente se convierte en hueso por osificación endocondral.

A diferencia de lo que ocurre con la base del cráneo, los lados y el techo están formados por huesos planos que resultan de osificación intramembranosa (fig. 9-1, *B).* Al nacer, los huesos planos de la bóveda craneal están separados entre sí por bandas delgadas de tejido conectivo, las *suturas.* Donde se unen más de dos huesos, las suturas son amplias y se llaman *fontanelas;* la más notable es la *fontanela anterior* o *bregmática,* situada donde se unen los dos parietales y los dos frontales. En los primeros años de la vida extrauterina, la palpación de esta fontanela brinda datos útiles para precisar si la osificación del cráneo adelanta normalmente o si la presión intracraneal es normal.

Viscerocráneo. El viscerocráneo se forma principalmente por los dos primeros arcos branquiales. El primer arco o mandibular origina una porción dorsal, el *proceso maxilar,* que se extiende hacia adelante debajo de la región del ojo, y una porción ventral, llamada *cartílago de Meckel*

o proceso mandibular. La punta dorsal del proceso mandibular, junto con la del segundo arco branquial *(cartílago de Reichert)*, en etapa ulterior da origen a *yunque, martillo* y *estribo*. La osificación de los tres huesillos comienza en el cuarto mes, de manera que son los primeros que experimentan osificación completa (ver también capítulos 13 y 17).

Malformaciones congénitas

Columna vertebral

La formación y la reordenación ulteriores de los esclerotomas segmentarios para formar las vértebras definitivas es fenómeno complicado, y no es raro que dos vértebras sucesivas experimenten fusión asimétrica, o que falte la mitad de una vértebra. De manera análoga, con cierta frecuencia se advierte aumento o disminución del número normal de vértebras. Sin embargo, uno de los defectos raquídeos más importantes resulta de fusión incompleta o nula de los arcos vertebrales; esta anomalía, llamada *espina bífida*, suele acompañarse de anormalidades de la médula espinal, la cual se hernia por la solución de continuidad y queda expuesta al medio exterior (ver capítulo 15).

Cráneo

Las anomalías del cráneo son muchas y a menudo se acompañan de defectos cerebrales que suelen ser incompatibles con la vida (ver capítulo 15). La consolidación prematura de las suturas de los huesos planos del cráneo origina *microcefalia* o *acrocefalia*.

Esqueleto apendicular

Las anomalías de las extremidades varían mucho. En la forma más grave faltan los cuatro miembros *(amelia)*, o se reducen a las manos y los pies unidos al tronco por un hueso pequeño de forma irregular; este defecto se llama *focomelia*. En ocasiones están completos los segmentos de las extremidades, pero son excesivamente cortos *(micromelia)*.

Además de la falta completa o parcial de extremidades, las inferiores pueden experimentar fusión *(simpodia* o *sirenomelia)*, defecto invariablemente concomitante con trastorno intenso de la formación de la pelvis. La extremidad inferior única puede presentar un fémur, dos o tres huesos debajo de la rodilla y cinco o seis dedos unidos al pie. En ocasiones hay fusión anormal exclusiva de los dedos de una mano, a lo que se denomina *sindactilia*.

Las anomalías que consisten en falta parcial o completa de un hueso suelen atacar una extremidad, y las caracterizadas por huesos supernumerarios suelen ser bilaterales. Por ejemplo, la ausencia de un pulgar por lo regular es unilateral, y la duplicación del mismo a menudo es bilateral.

La deformidad en *pinza de langosta* consiste en hendidura anormal entre los metacarpianos centrales que afecta también tejidos blandos y divide a la mano en dos partes. Suelen faltar el tercer metacarpiano y las falanges correspondientes.

Las anomalías de las extremidades, de la índole de focomelia y amelia, por ejemplo, tienen carácter principalmente hereditario; sin embargo, la elevada frecuencia de focomélicos nacidos en Alemania Occidental hace unos años motivó que se revisaran las historias prenatales de los niños afectados.[11] Se advirtió que muchas de las mujeres habían ingerido talidomida, fármaco muy usado como somnífero y antiemético. En varios casos ni la paciente ni el médico recordaban haber usado el medicamento, pero se comprobó que lo habían ingerido al consultar los archivos de los farmacéuticos.[12] En la actualidad, está plenamente comprobado que la talidomida, ingerida en etapa temprana de la gestación, puede causar un síndrome característico de malformaciones, que consiste en agenesia o deformidades patentes de los huesos largos, atresia intestinal y anomalías cardiacas (ver capítulo 7).[13-15]

Bibliografía

1. PRITCHARD, J. J. The osteoblast. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*, edited by G. H. Bourne. Academic Press, Inc., New York, 1956.
2. BOURNE, G. H. (editor). Phosphatase and bone. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*. Academic Press, Inc., New York, 1956.
3. HANCOX, N. M. The osteoclast. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*, edited by G. H. Bourne. Academic Press, Inc., New York, 1956.
4. GARDNER, E. Osteogenesis in the human embryo and fetus. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*, edited by G. H. Bourne. Academic Press, Inc., New York, 1956.
5. LEBLOND, C. P., AND GREULICH, R. C. Autoradiographic studies of bone formation and growth. In *The Biochemistry and Physiology of Bone*, edited by G. H. Bourne. Academic Press, Inc., New York, 1956.
6. SENSENIG, E. C. The early development of the human vertebral column. Contrib. Embryol., **33:** 21, 1949.
7. PRADER, A. Die frühembryonal Entwicklung der menschlichen Zwischenwirbelscheibe. Acta Anat. (Basel), **3:** 68, 1947.
8. PEACOCK, A. Observations on the prenatal development of the intervertebral disc in man. J. Anat., **85:** 260, 1951.
9. AREY, H. B. The history of the first somite in human embryos. Contrib. Embryol., **27:** 235, 1938.
10. BAST, T. H., AND ANSON, B. J. *The Temporal Bone and the Ear.* Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1949.
11. LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, **1:** 1219, 1962.
12. SPEIRS, H. L. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, **1:** 303, 1962.
13. WEICKER, H., AND HUNGERLAND, H. Thalidomid-embryopathie. I. Vorkommen inner und ausserhalb Deutschlands. Deutsch. Med. Wschr., **87:** 922, 1962.
14. VICKERS, T. H. Congenital abnormalities and thalidomide. Med. J. Aust., **1:** 649, 1962.
15. DEVITT, R. E. F., AND KENNY, S. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, **1:** 430, 1962.

CAPITULO **10**

Sistema muscular

* MUSCULOS ESTRIADOS: *miotoma, miotomas occipitales y preóticos; músculos de las extremidades; músculos de los arcos branquiales*
* MUSCULOS LISOS

Músculos estriados

Miotoma

Poco después que han sido formadas las células del miotoma por la dermatómera suprayacente (figs. 5-6, *C, D* y 10-1, *A*), se tornan alargadas y fusiformes y se llaman células musculares primitivas o *mioblastos.* Durante el desarrollo ulterior el miotoma crece y se extiende ventralmente hacia el celoma (fig. 10-1, *B*). En etapa inicial se consideró que el tejido muscular que se desarrollaba en la hoja de mesodermo somático era formado por migración de células de miotoma (fig. 10-1, *B*), pero experimentos recientes han hecho patente que la musculatura en la pared ventrolateral del cuerpo se desarrolla por diferenciación de células mesodérmicas locales.[1]

Hacia el final de la quinta semana de vida intrauterina, los músculos de la pared corporal se dividen en una porción dorsal pequeña, el *epimero,* y una parte ventral más voluminosa, el *hipomero* (fig. 10-2, *A*). Las dos porciones están unidas pasajeramente por una lámina de mesénquima, llamada *tabique intermuscular;* el nervio que se distribuye en los músculos segmentarios también se divide en *ramo primario posterior* o *dorsal* para el epimero, y *ramo primario anterior* o *ventral* para el hipomero (fig. 10-2, *A*).

Los músculos de los epimeros forman los músculos extensores del raquis, y los de los hipomeros originan los músculos flexores laterales y ventrales (fig. 10-2, *B*). Estos últimos se separan en tres hojas que, en el tórax, corresponden a los *músculos intercostal externo, intercostal interno* y *transverso torácico,* el más profundo. En la pared abdominal estas tres hojas musculares forman los *músculos oblicuo mayor, oblicuo menor* y *transverso del abdomen* (fig. 10-2, *B*). Los músculos de la pared del tórax conservan el carácter segmentario, por virtud de las

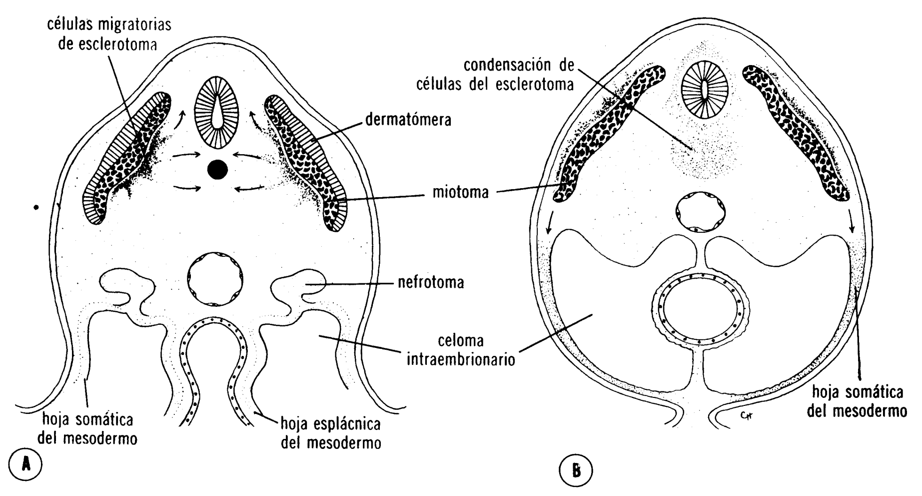


FIG. 10-1. A, *Corte transversal de un embrión de cuatro semanas; obsérvese la migración de las células del esclerotoma; las células del miotoma forman una hoja continua en íntimo contacto con el dermatoma.* B, *El mismo corte que en* A, *en el cual se advierten la condensación de células de mesénquima alrededor de la médula espinal, y la migración de las células del dermatoma debajo del ectodermo suprayacente. Las células del miotoma emigran en dirección ventral hasta llegar al celoma intraembrionario.*

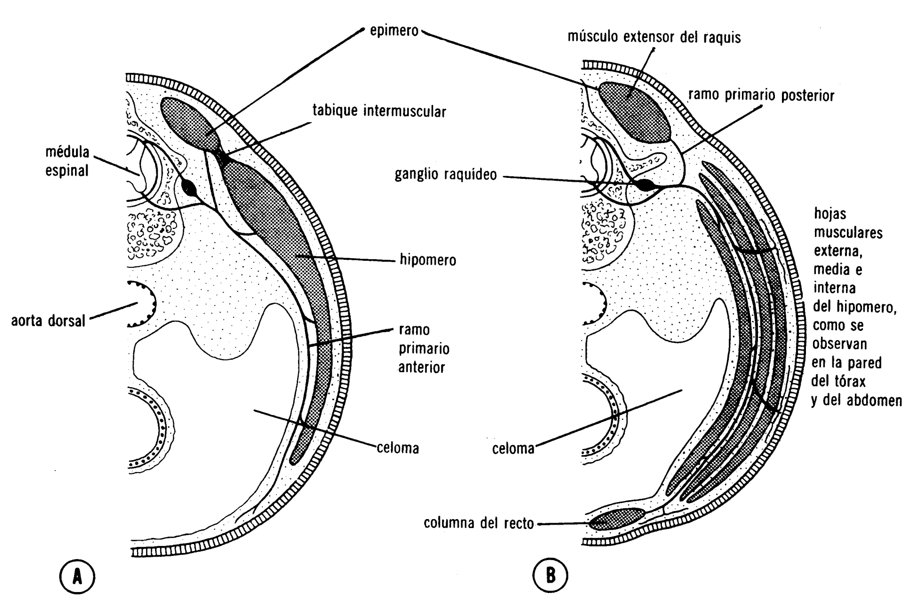


FIG. 10-2. A, *Corte transversal por la región torácica de un embrión de cuatro semanas. La porción dorsal de los músculos de la pared corporal (epimero) está unida a la porción ventral (hipomero) por un tabique intermuscular mesenquimatoso. El nervio que se distribuye en esta porción se divide en dos ramos primarios, dorsal o posterior para el epimero, y ventral o anterior para el hipomero.* B, *Corte a la misma altura que el mostrado en* A, *en etapa ulterior del desarrollo. El hipomero ha formado tres hojas musculares y un músculo longitudinal ventral. (Según Clara, con modificaciones.)*

costillas; sin embargo, en la pared abdominal los músculos de los diversos segmentos se fusionan y forman grandes capas de tejido muscular.

Además de las tres capas musculares ventrolaterales mencionadas, en el extremo ventral de los hipomeros surge una columna longitudinal ventral (fig. 10-2, *B*). En la región del abdomen, esta columna corresponde a los *músculos recto mayor del abdomen,* y en la región cervical a los *músculos infrahioideos.* En el tórax los fascículos longitudinal de músculo desaparecen en estado normal, pero a veces están representados por el *músculo esternal.*

Miotomas occipitales y preóticos

En la región de la cabeza, el desarrollo de los miotomas no es tan neto. En etapa inicial, se distinguen cuatro pares de somitas occipitales, pero los más cefálicos desaparecen poco después de haberse formado.[2] Se considera que los mioblastos de los tres miotomas occipitales restantes emigran hacia adelante y forman los músculos extrínsecos e intrínsecos de la lengua (fig. 10-3, *A*).[3, 4] En realidad, la inervación de estos músculos por el hipogloso, que corresponde al grupo occipital de nervios segmentarios, brinda apoyo importante a la hipótesis de que los músculos de la lengua provienen de los somitas occipitales.

No se ha dilucidado el origen de los músculos extrínsecos del ojo en mamíferos, pero se supone que se originan del mesodermo que rodea a la lámina procordal.[5] Se considera que el mesodermo forma tres miotomas que se llaman *miotomas preóticos* (fig. 10-3, *A*). Los músculos extrínsecos del ojo que provienen de estos miotomas ulteriormente son inervados por los pares craneales tercero, cuarto y sexto.

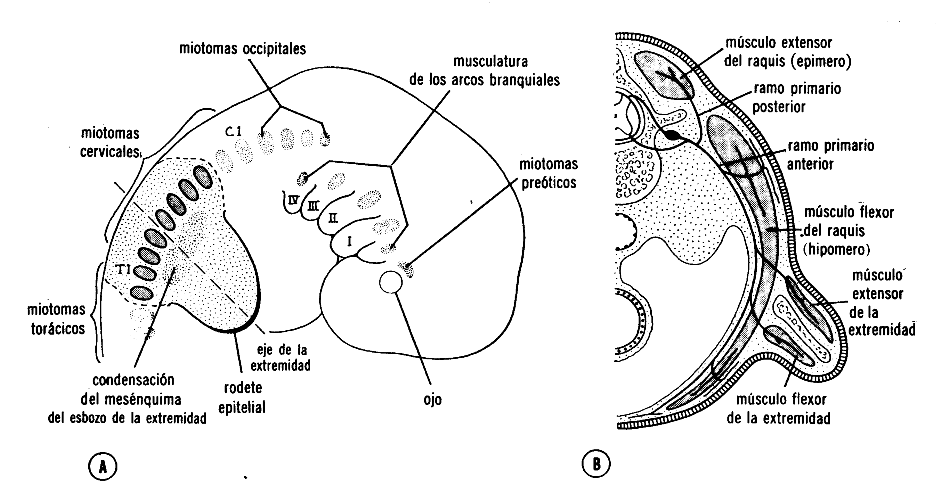


FIG. 10-3. A, *Esquema de los miotomas de cabeza, cuello y tórax en un embrión de siete semanas. El esbozo del miembro superior se inserta frente a los seis últimos segmentos cervicales y los dos primeros torácicos. Adviértanse la situación de los miotomas preóticos y occipitales, y la condensación de mesénquima en la base del esbozo de la extremidad.* B, *Corte transversal que pasa por la zona de inserción del esbozo de la extremidad; adviértanse los componentes musculares dorsal (extensor) y ventral (flexor) de la extremidad.*

Músculos de las extremidades

En la sexta semana de desarrollo, aparecen los esbozos de las extremidades en la superficie ventrolateral del embrión, en forma de palas de remo pequeñas y aplanadas (fig. 5-12, *A*). Los esbozos de los brazos están situados enfrente de los seis últimos segmentos cervicales y de los dos primeros torácicos (fig. 10-3, *A*); las yemas de las extremidades inferiores se sitúan enfrente de los cuatro últimos segmentos lumbares y los tres primeros sacros. Los esbozos de las extremidades inferiores invariablemente presentan una etapa de desarrollo menos avanzada en comparación con las extremidades superiores.

El primer signo de músculos de las extremidades se advierte en la séptima semana de desarrollo, en forma de condensación del mesénquima cerca de la base de los esbozos (fig. 10-3, *A*). No se ha dilucidado si en el ser humano este mesénquima proviene de la hoja del mesodermo somático o de los somitas adyacentes, como se ha comprobado ocurre en algunos vertebrados inferiores.[6] De manera análoga, debe investigarse más a fondo para dilucidar si los músculos en las yemas de las extremidades experimentan diferenciación in situ o si provienen de células que emigran hacia las yemas a partir de la condensación mesenquimatosa situada en su base.

Al alargarse los esbozos de las extremidades el tejido muscular, aún indiferenciado, se desdobla en componentes ventral (flexor) y dorsal (extensor) (fig. 10-3, *B*). En etapa inicial, los músculos de las extremidades tienen carácter segmentario, pero con el tiempo experimentan fusión y en estas circunstancias consisten en tejido que deriva de varios segmentos.

Los nervios raquídeos se introducen en las extremidades en cuanto se forman los esbozos de las mismas. En etapa inicial, llegan en forma de ramas dorsales y ventrales aisladas, pero pronto se unen para formar nervios ventrales y dorsales de grueso calibre. Por ejemplo, el *nervio radial,* que se distribuye en los músculos extensores, está formado por combinación de ramas segmentarias dorsales; en cambio, los *nervios cubital* y *mediano,* que se distribuyen en los músculos flexores, se forman por combinación de ramas ventrales. Inmediatamente después que los nervios han entrado en los esbozos de las extremidades, se ponen en contacto íntimo con las condensaciones mesodérmicas en diferenciación, y no es inverosímil que este contacto temprano entre el nervio y las células musculares en diferenciación sea requisito indispensable para la diferenciación funcional completa. En las extremidades amputadas de larvas de anfibios, sólo ocurre regeneración muscular cuando se permite a los nervios que entren en el blastema del muñón en regeneración.[7]

Los nervios raquídeos no sólo tienen papel importante en la diferenciación y la inervación motora de los músculos de las extremidades, sino también brindan inervación sensitiva para las dermatómeras. Sin embargo, considerando que los tejidos de los dermatomas no emigran hasta exceder de los límites de su propio segmento, la inervación sensitiva de la superficie corporal manifiesta de manera neta la disposición segmentaria primitiva (fig. 10-4). Aunque en la región de los esbozos de las extremidades la distribución original de dermatómeras se modifica mucho con el crecimiento de los miembros, todavía puede reconocerse en el adulto una sucesión ordenada. Los nervios raquídeos de situación craneal se distribuyen en el lado preaxil de la extremidad, los caudales

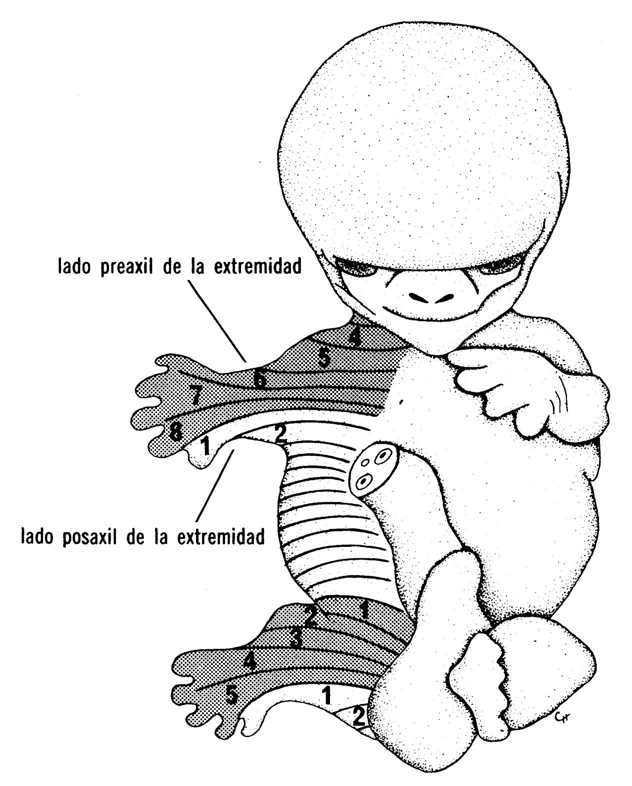


Fig. 10-4. *Esquema en el cual se observa la disposición de las dermatómeras en el feto humano. Nótese que en etapa incipiente del desarrollo la distribución de los dermatomas refleja netamente la disposición segmentaria primitiva. Al avanzar el desarrollo desaparece este cuadro primitivo, pero en el adulto aún puede observarse una sucesión ordenada.*

en el lado posaxil, y los nervios raquídeos intermedios en las porciones distales de las extremidades.

Músculos de los arcos branquiales

Cuando el embrión tiene siete semanas de edad, aproximadamente, las células mesodérmicas situadas en los arcos branquiales se convierten por diferenciación en mioblastos, y ulteriormente emigran en varias direcciones (fig. 10-3, *A*). A pesar de su migración extensa en la región de la cara, invariablemente puede descubrirse el origen de los músculos, pues siguen recibiendo inervación por el filete del arco del cual provienen (ver capítulo 13).

El crecimiento posnatal de las fibras de músculo estriado depende, principalmente, de crecimiento de las ya presentes. Sin embargo, el aumento gradual del número de núcleos en los miotubos indica que se añaden constantemente nuevas células a las fibras que ya existen.[8] Cuando una lesión daña pocas fibras musculares, la regeneración puede ser completa; en cambio, si el daño es extenso, las fibras musculares son substituidas por tejido fibroso.[9, 10]

Músculos lisos

Los músculos lisos se desarrollan principalmente a partir de la hoja de mesodermo que rodea al aparato gastrointestinal y a sus derivados. Estas células mesodérmicas forman la túnica muscular de intestino, tráquea y bronquios, y la de los vasos que cursan por el mesenterio. Los vasos que se desarrollan en esbozos de los miembros, cabeza y pared corporal obtienen la túnica muscular del mesénquima local. En realidad, el mesénquima en todos los sitios de la economía puede originar tejido muscular liso.

Los músculos lisos del iris son excepción; se supone que el *esfínter pupilar* y el *dilatador del iris* provienen de diferenciación del ectodermo del cáliz ocular o cúpula óptica [11, 12] (ver capítulo 16).

Bibliografía

1. Strauss, W. L., and Rawles, M. E. An experimental study of the origin of the trunk musculature and ribs in the chick. Am. J. Anat., **92:** 471, 1953.
2. Arey, H. B. The history of the first somite in human embryos. Contrib. Embryol., **27:** 235, 1938.
3. Bates, M. N. The early development of the hypoglossal musculature of the cat. Amer. J. Anat., **83:** 329, 1948.
4. Deuchar, E. M. Experimental demonstration of tongue muscle origin in chick embryos. J. Embryol. Exp. Morph., **6:** 527, 1958.
5. Gilbert, P. W. Origin and development of head cavities in the human embryo. J. Morph., **90:** 149, 1952.
6. Glücksmann, A. Über die Entwicklung der Amniotenextremitäten und ihre Homologie mit den Flossen. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **102:** 498, 1934.
7. Singer, M. The influence of the nerve in regeneration of the amphibian extremity. The Quart. Rev. Biol., **27:** 169, 1952.
8. Enesco, M. Increase in the number of nuclei in various striated muscles of the growing rat. Anat. Rec., **139:** 225, 1961.
9. Godman, J. C. On the regeneration and redifferentiation of mammalian striated muscle. J. Morph., **100:** 27, 1957.
10. Walker, B. E. The origin of myoblasts in normal and dystrophic mice. Anat. Rec., **142:** 289, 1962.
11. Collin, R. Recherches sur le développement du muscle sphincter de l'iris. Bibliographie Anat., **11:** 183, 1902.
12. Nussbaum, M. Die Entwicklung der Binnenmuskeln des Auges der Wirbeltiere. Arch. Mikroskop. Anat. Entwichlungsmech., **58B:** 199, 1901.

CAPITULO 11

Aparato urogenital

Desde el punto de vista funcional, el aparato urogenital se divide en dos componentes por completo distintos; a saber: 1) *aparato urinario,* que excreta los productos de desecho y el exceso de agua por virtud de un sistema tubular complicado en los riñones, y 2) *aparato genital,* el cual asegura la perpetuación de la raza humana al producir las células germinativas.

Desde los puntos de vista embriológico y anatómico, los dos aparatos guardan íntima relación. Ambos provienen de un pliegue mesodérmico común situado a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal, y los conductos excretores de los dos sistemas en etapa inicial desembocan en una cavidad común: la cloaca.

En etapa más avanzada de la evolución, la superposición de los aparatos es particularmente manifiesta en el varón. El conducto excretor primitivo funciona como conducto urinario en periodo incipiente del desarrollo, pero después se transforma en el conducto genital principal. Además, en el adulto, los órganos urinarios y los genitales emiten sus productos hacia el exterior valiéndose de un conducto común: la uretra peniana.

A pesar de la íntima relación que guardan ambos aparatos en lo que se refiere a la embriología y las relaciones anatómicas en el adulto, consideramos conveniente explicarlos por separado, para facilitar la descripción.

APARATO URINARIO

DESARROLLO NORMAL
* **FORMACION DE LA UNIDAD EXCRETORIA**
* **PRONEFROS**
* **MESONEFROS**
* **METANEFROS:** *sistema colector; sistema excretor*
* **VEJIGA Y URETRA**

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **RIÑON POLIQUISTICO CONGENITO**
* **RIÑON PELVICO Y EN HERRADURA**
* **AGENESIA RENAL**
* **DUPLICACION URETERAL**
* **QUISTE Y FISTULA URACALES**

Desarrollo normal

Formación de la unidad excretoria

En la tercera semana de desarrollo, el mesodermo intraembrionario se diferencia en tres porciones; a saber: 1) *mesodermo paraaxil,* que forma los somitas; 2) *lámina lateral,* que se desdobla en hojas somática y esplácnica de mesodermo que revisten el celoma intraembrionario, y 3) *mesodermo intermedio,* que une pasajeramente el tejido paraaxil con la lámina lateral (fig. 11-1, *A*).

En la región cervical, el mesodermo intermedio está segmentado; sin embargo, en las regiones torácica y lumbar forma una masa no segmentada y maciza, el *cordón nefrógeno* (fig. 11-2, *A*). Las unidades excretorias del aparato urinario provienen de este mesodermo intermedio, segmentado en parte y en parte no segmentado.

Daremos una descripción general del desarrollo del mesodermo intermedio hasta formar las unidades excretorias. En la región cervical, el mesodermo intermedio se separa del somita y forma acúmulos celulares con disposición segmentaria, llamados *nefrotomas* (fig. 11-1, *A, B*). Los nefrotomas crecen en dirección lateral y se canalizan. Los tubos neoformados, llamados *tubos néfricos,* desembocan en dirección medial en el celoma intraembrionario, y en el extremo opuesto se desarrollan en dirección caudal. Durante el crecimiento caudal se unen los tubos de segmentos sucesivos y forman un conducto longitudinal a cada lado del embrión (fig. 11-2). Mientras ocurre lo anterior, se desprenden ramas de pequeño calibre de la aorta dorsal, las cuales causan invaginaciones en la pared del tubo néfrico y en la de la cavidad celómica y forman, respectivamente, los *glomérulos interno* y *externo* (fig. 11-1, *B*). Los glomérulos y el tubo néfrico constituyen la *unidad excretoria;* en los vertebrados inferiores, cada segmento cervical se caracteriza por poseer un tubo excretor, un glomérulo externo y un glomérulo interno.

En las regiones torácica, lumbar y sacra de los vertebrados superiores, la masa celular intermedia se separa del somita y también del celoma; en consecuencia, no se desarrollan los glomérulos externos. Además, desaparece la segmentación y el tejido del *cordón nefrógeno* forma por cada segmento dos, tres, incluso más tubos excretores y varios glomérulos internos.

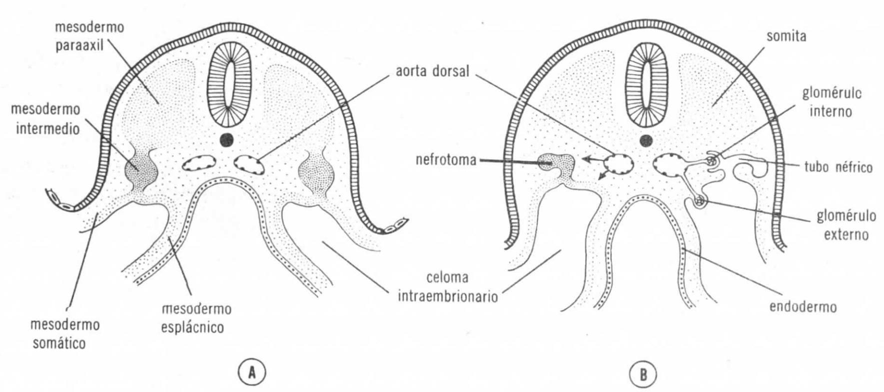


FIG. 11-1. *Esquemas de cortes transversales por la región cervical de embriones en dos etapas de desarrollo, donde se observa la formación de tubo néfrico.* A, *A los 21 días.* B, *A los 25 días. Obsérvese la formación de los glomérulos externos e internos, y la comunicación entre el celoma y el tubo néfrico. (Según Heuser, con modificaciones.)*

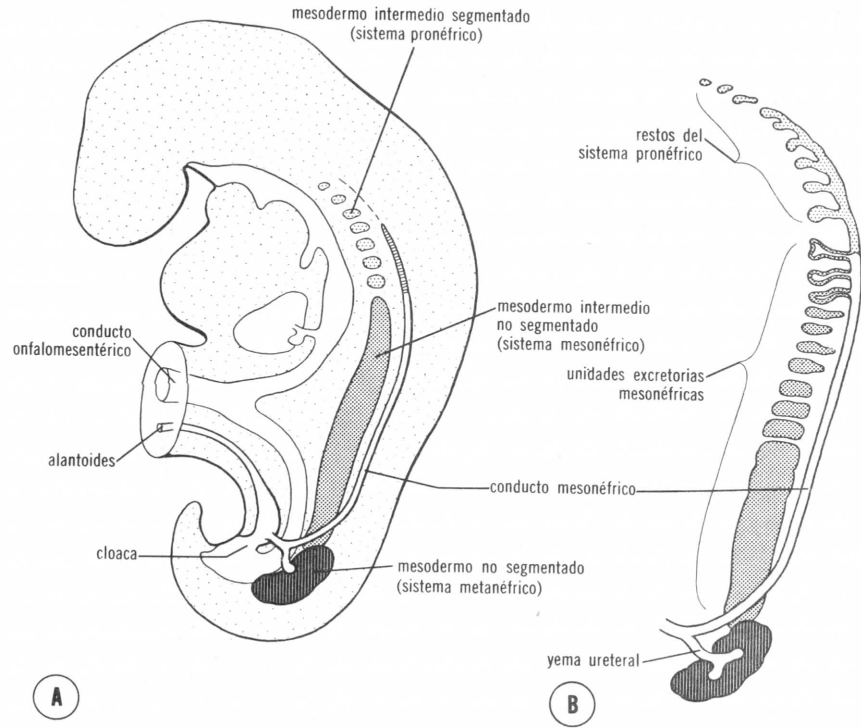


FIG. 11-2. A, *Esquema donde se aprecia la relación que guarda el mesodermo intermedio de los sistemas pronéfrico, mesonéfrico y metanéfrico. En las regiones cervical y torácica superior, el mesodermo intermedio está segmentado; en las zonas torácica inferior, lumbar y sacra, forma una masa no segmentada y maciza de tejido, el cordón nefrógeno. Adviértase la longitud del tubo colector, que en etapa inicial es formado por el pronefros y después por el mesonefros.* B, *Esquema de los tubos excretores de los sistemas pronéfrico y mesonéfrico en un embrión de cinco semanas de edad. La yema ureteral se introduce en el tejido metanéfrico. Adviértanse los restos de los tubos excretores pronéfricos y el tubo colector longitudinal.*

La estructura de las unidades excretorias desde la región cervical a la sacra es igual, en lo básico; sin embargo, durante la vida intrauterina en el ser humano se forman tres sistemas renales que presentan algo de superposición.[1, 2] El primero y más sencillo es el *pronefros,* estructura vestigial que aparece en la región cervical (fig. 11-2, *B).* Es substituido por un sistema más avanzado, el *mesonefros,* que se extiende desde los segmentos cervicales inferiores hasta los lumbares superiores; este sistema, a su vez, es substituido por el *riñón permanente* o *metanefros,* que nace en las regiones lumbar inferior y sacra.

Pronefros

El sistema pronéfrico es funcional en etapa incipiente del desarrollo de peces y anfibios, pero no en los vertebrados superiores. En el embrión humano, el pronefros consiste en siete a 10 grupos celulares, macizos o tubulares, dispuestos en la región cervical (fig. 11-2, *B).* Los primeros nefrotomas vestigiales que se forman experimentan regresión antes de originarse los últimos, y para el final de la cuarta semana ha desaparecido toda indicación del sistema pronéfrico. No se desarrollan glomérulos internos ni externos, y es discutible que llegue a formarse un tubo colector, el llamado *conducto pronéfrico longitudinal* (fig. 11-2).

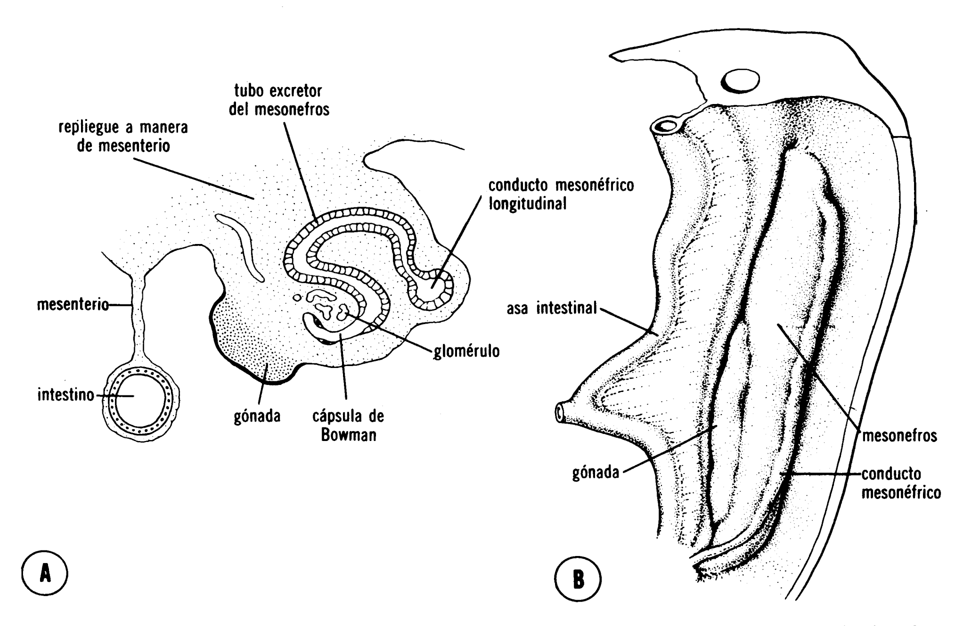


FIG. 11-3. A, *Corte transversal por la región torácica inferior de un embrión de cinco semanas de edad, en el cual se muestra la formación del tubo excretor del sistema mesonéfrico. Adviértase la aparición de la cápsula de Bowman y del pliegue o cresta gonadal. El mesonefros y la gónada están unidos a la pared abdominal posterior por el "mesenterio" urogenital ancho.* B, *Esquema que muestra la relación que guardan la gónada y el mesonefros. Adviértase el volumen del mesonefros en relación con el de la gónada. El conducto mesonéfrico longitudinal (de Wolff) se dispone por el lado externo del mesonefros.*

Mesonefros

Durante la regresión del sistema pronéfrico, comienzan a aparecer los primeros tubos excretores del mesonefros; estos tubos, que no tienen conexión con el celoma, se alargan con rapidez, constituyen un asa en forma de "S" y adquieren un glomérulo en el extremo medial (fig. 11-3, *A*). En este sitio, el tubo forma la *cápsula de Bowman*. En el extremo opuesto, el tubo desemboca en un conducto colector longitudinal, llamado *conducto mesonéfrico* o *de Wolff* (figs. 11-2 y 11-3, *A*). En la región torácica superior, cada segmento origina un tubo excretor y un glomérulo; en las regiones torácica inferior y lumbar, que se desarrollan ulteriormente, cada segmento produce dos, tres, incluso cuatro tubos, cada uno de ellos con varios glomérulos.

Hacia la mitad del segundo mes de desarrollo, el mesonefros forma un órgano ovoide voluminoso a cada lado de la línea media (figura 11-3, *B*). Sobresale en el celoma y está unido a la pared abdominal posterior por un repliegue ancho a manera de mesenterio. Dado que la gónada en desarrollo está situada en el lado interno del mesonefros, el relieve formado por ambos órganos se llama *pliegue* o *cresta urogenital,* y el repliegue se denomina *"mesenterio" urogenital* (fig. 11-3, *A*). En la etapa en que los tubos caudales del mesonefros están aún en diferenciación, los tubos y glomérulos situados en dirección craneal muestran muchos cambios degenerativos, y para el final del segundo mes la mayor parte de los tubos excretores y los glomérulos han desaparecido. Sin embargo, persisten algunos tubos caudales, y partes de los mismos ulteriormente se advierten en íntimo contacto con testículo y ovario. El destino del conducto mesonéfrico longitudinal difiere según el sexo del embrión; en el varón persiste para formar el *conducto deferente,* pero en la mujer desaparece casi por completo (ver aparato genital).

Se ha comprobado que el sistema mesonéfrico posee actividad funcional en gato, conejo y cerdo, y se han advertido grandes semejanzas en la estructura ultramicroscópica entre el mesonefros y el metanefros; sin embargo, no se ha demostrado en el embrión humano actividad funcional del mesonefros.[4, 5]

Metanefros

Durante la regresión del sistema mesonéfrico, aparece un tercer órgano urinario llamado *metanefros* o *riñón definitivo* o *permanente*. Las unidades excretorias provienen del mesodermo intermedio, el cual forma la continuación caudal del cordón nefrógeno y se llama *blastema metanéfrico* (fig. 11-4). Las unidades excretorias se desarrollan de manera análoga a como lo hacen en el sistema mesonéfrico. Sin embargo, la evolución de los tubos colectores difiere de los sistemas renales precedentes por cuanto se forman por evaginación del conducto mesonéfrico.

Sistema colector

La evolución de los tubos colectores del riñón definitivo comienza al formarse la *yema ureteral,* evaginación de la pared dorsomedial del conducto mesonéfrico cerca de su desembocadura en la cloaca (figuras 11-2, *A* y 11-4). La yema crece en dirección dorsocraneal, de manera que se introduce en el blastema metanéfrico, el cual forma una caperuza moldeada sobre su extremo distal (fig. 11-4). Ulteriormente,

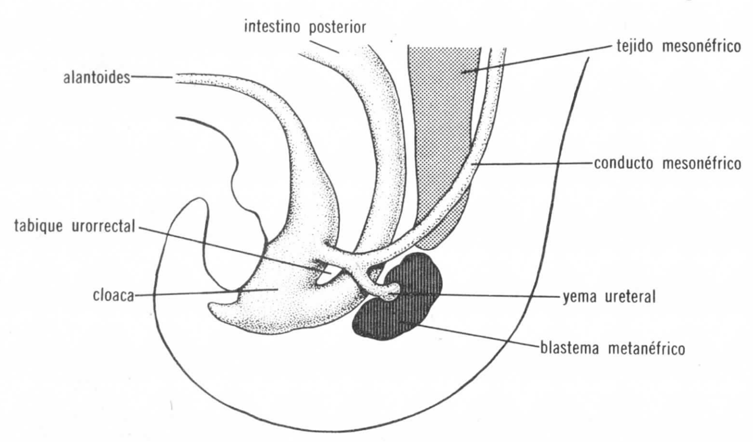


FIG. 11-4. *Esquema para mostrar la relación que guardan intestino posterior y cloaca al final de la quinta semana de vida intrauterina. La yema ureteral comienza a introducirse en el blastema metanéfrico. Adviértase el tabique urorrectal, que se desarollará en dirección caudal y dividirá a la cloaca en seno urogenital y conducto anorrectal.*

este extremo se dilata y origina la *pelvis primitiva,* al propio tiempo que se divide en porciones craneal y caudal, los futuros *cálices mayores* (fig. 11-5, *A, B*).

Poco después, se forman cerca de la porción media de la pelvis uno, a veces dos, cálices adicionales. Cada cáliz, al introducirse más y más en el tejido metanéfrico, forma dos nuevas yemas, que también se llaman *tubos colectores secundarios;* estos brotes o yemas neoformados siguen subdividiéndose hasta formar 12 generaciones de tubos, o más (fig. 11-5).[6] En tanto que en la periferia se producen constantemente más tubos hasta el final del quinto mes de vida intrauterina, los tubos secundarios crecen e incorporan los tubos de la tercera y la cuarta generaciones, lo cual forma los *cálices menores* de la pelvis renal. En consecuencia, los tubos de la quinta generación son los primeros tubos colectores que desembocan en los cálices menores (fig. 11-5, *D*). Al avanzar el desarrollo, los tubos colectores de la quinta generación y las sucesivas se alargan mucho y convergen en el cáliz menor, lo cual forma la *pirámide renal* (fig. 11-5, *D*). Dado que la tercera, la cuarta y la quinta generaciones de tubos colectores en ocasiones originan tres o cuatro yemas en lugar de dos, el total de conductos colectores que llegan a un cáliz menor puede variar desde 10 hasta 25. En consecuencia, la yema ureteral origina uréter, pelvis renal, cálices mayor y menor y uno a tres millones de tubos colectores, aproximadamente.

Sistema excretor

Mientras los tubos colectores se introducen en el blastema metanéfrico, este tejido prolifera constantemente para mantenerse al paso con el crecimiento del árbol ureteral. Cada tubo neoformado es cubierto en su extremo distal por la llamada *caperuza de tejido metanéfrico* (figura 11-6, *A*). En etapa ulterior, se separan células de la caperuza y forman un acúmulo a cada lado del tubo; estos acúmulos de células se

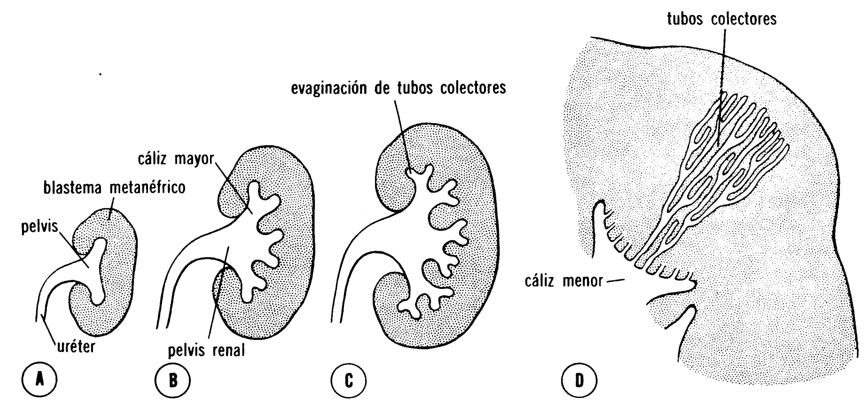


Fig. 11-5. *Esquemas que muestran el desarrollo de pelvis renal, cálices y tubos colectores del metanefros.* A, *A las seis semanas.* B, *Al final de la sexta semana.* C, *Siete semanas.* D, *Neonato. Adviértase la disposición piramidal de los tubos colectores que desembocan en el cáliz menor.*

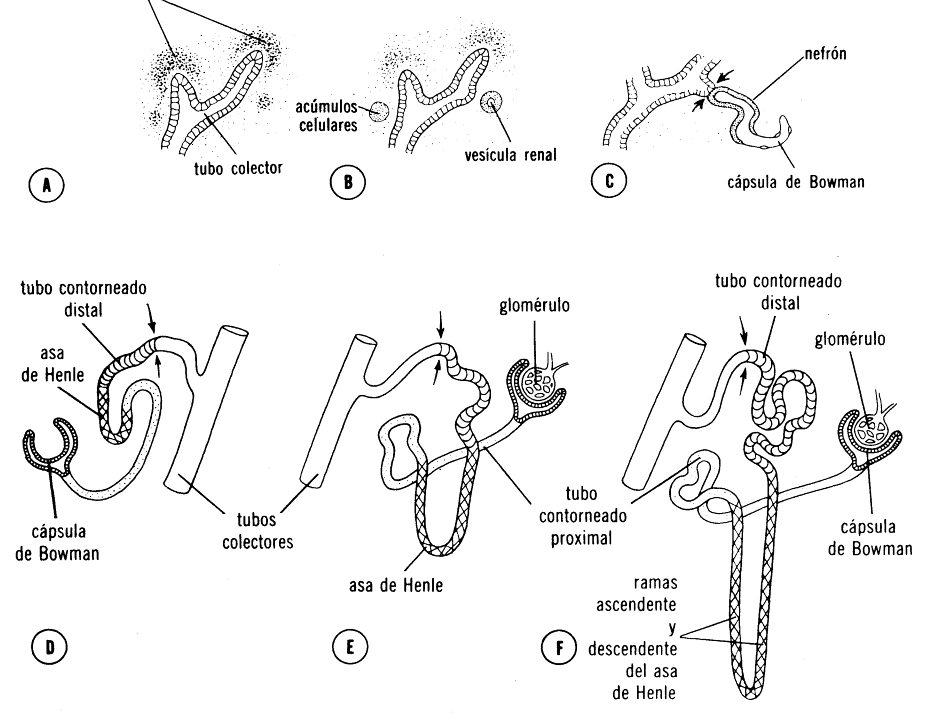


Fig. 11-6. *Esquemas del desarrollo de una unidad excretoria metanéfrica. Las flechas indican el sitio donde la unidad excretoria comunica libremente con el sistema colector, lo cual permite que fluya orina del glomérulo hacia los conductos colectores.*

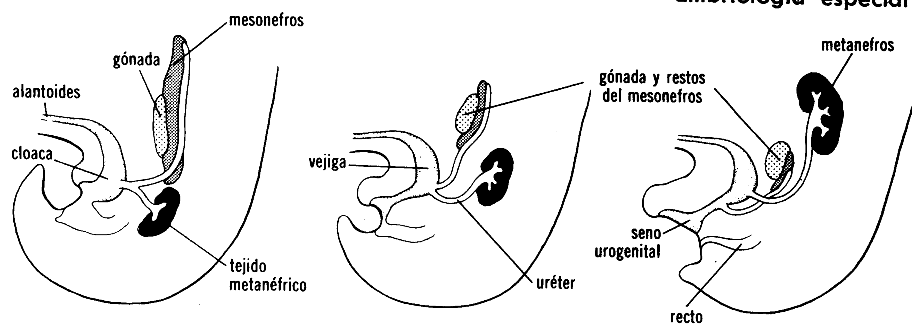


Fig. 11-7. *Ascenso del riñón. Adviértase el cambio de posición entre el metanefros y el sistema mesonéfrico. El sistema mesonéfrico degenera casi por completo, y quedan algunos vestigios en íntimo contacto con la gónada. En el embrión masculino y en el femenino la gónada desciende desde su sitio original hasta otro mucho más bajo.*

diferencian y originan pequeñas vesículas, las *vesículas renales,* que, a su vez, originan tubos de pequeño calibre (fig. 11-6, *B, C).*

La vesícula renal y el tubo forman el *nefrón.* El extremo proximal del nefrón es invaginado por una pequeña asa capilar, y se constituye la *cápsula de Bowman* del glomérulo renal (fig. 11-6, *C, D).* El extremo distal desemboca en un tubo colector, lo cual crea comunicación entre el glomérulo y la unidad colectora. El alargamiento constante del nefrón o *tubo excretor* origina que se formen estas estructuras: *tubo contorneado proximal, asa de Henle* y *tubo contorneado distal* (fig. 11-6, *E, F).*

Los nefrones que pertenecen a segunda, tercera y cuarta generaciones de tubos colectores son vestigiales y desaparecen cuando estos conductos quedan incluidos en los cálices menores.

El metanefros, situado en etapa inicial en las regiones lumbar y sacra, ulteriormente adopta sitio más craneal; se considera que este fenómeno, llamado *ascenso del riñón,* resulta de disminución de la curvatura corporal y del crecimiento craneal ininterrumpido de la yema ureteral (fig. 11-7).[8] Mientras ocurre lo anterior, la gónada y los restos del mesonefros emigran en dirección caudal. El metanefros o riñón definitivo adquiere función al final de la vida intrauterina.[4, 9]

Vejiga y uretra

En la etapa de la cuarta a la séptima semanas del desarrollo, la cloaca se divide en porción posterior, el *conducto anorrectal,* y porción anterior o *seno urogenital primitivo* (fig. 11-8). Ello depende de que se forma una cresta mesodérmica transversal, que nace en el ángulo que forman la alantoides y el intestino posterior. Esta cresta, llamada *tabique urorrectal,* presenta proliferación intensa y crece en dirección de la membrana cloacal, con la cual se fusiona hacia el final de la séptima semana. En el sitio de fusión se forma el *núcleo perineal primitivo.* La membrana cloacal misma se divide en *membrana urogenital,* situada hacia adelante, y *membrana anal,* de situación posterior (figura 11-8, *C).*

En el seno urogenital primitivo se distinguen dos partes; a saber: 1) La superior y más voluminosa es la *vejiga* (fig. 11-9, *A).* En etapa

inicial, la vejiga se continúa con la alantoides, pero cuando esta última disminuye de volumen y se oblitera el vértice de la vejiga queda unido con el ombligo por un cordón fibroso grueso, el *uraco,*[10] que en el adulto también recibe el nombre de *ligamento umbilical medio.* 2) Un conducto bastante angosto, la *porción pélvica del seno urogenital,* también llamado *porción fálica del seno urogenital,* bastante aplanado en sentido lateral y separado del exterior por la membrana urogenital (fig. 11-9, *A).*

El desarrollo del seno urogenital definitivo difiere mucho en el varón y la mujer. En el varón, se distinguen netamente dos porciones (fig. 11-9, *B);* a saber: 1) porción pélvica, que forma la *uretra prostática* y la *uretra membranosa,* y 2) porción fálica de gran longitud que forma la *uretra peniana.* En la mujer, el seno urogenital definitivo origina una pequeña porción de la uretra y el *vestíbulo* (ver aparato genital).

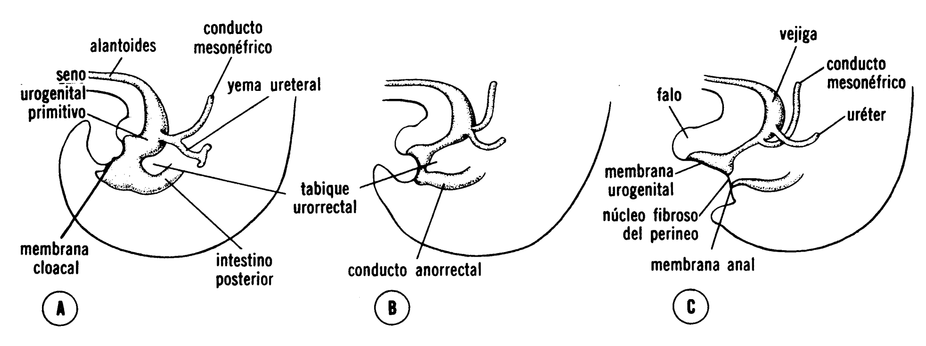


Fig. 11-8. *Esquemas que muestran la división de la cloaca en seno urogenital y conducto anorrectal. Adviértase que el conducto mesonéfrico se incorpora gradualmente en la pared del seno urogenital, y que los uréteres desembocan por separado.* A, *Final de la quinta semana.* B, *Siete semanas.* C, *Ocho semanas.*

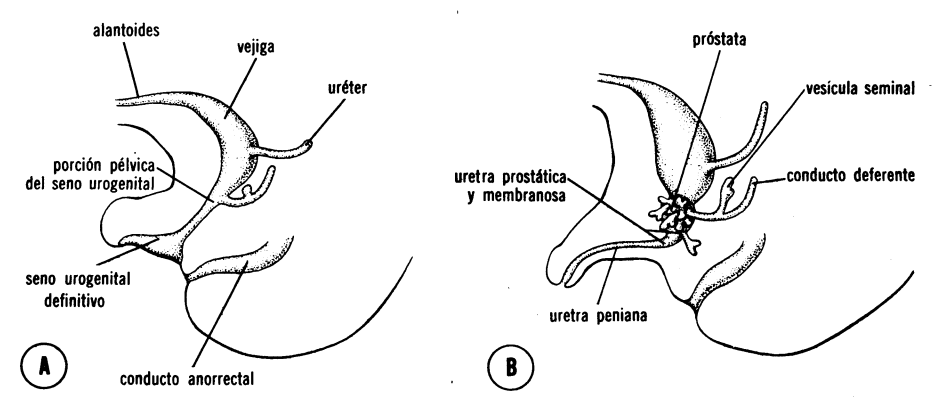


Fig. 11-9. A, *Desarrollo del seno urogenital que origina vejiga, porción pélvica del seno urogenital y seno urogenital definitivo.* B, *En el varón, el seno urogenital da origen a las porciones prostática, membranosa y peniana de la uretra. La próstata se forma por evaginaciones de la uretra, y las vesículas seminales provienen de evaginación del conducto deferente.*

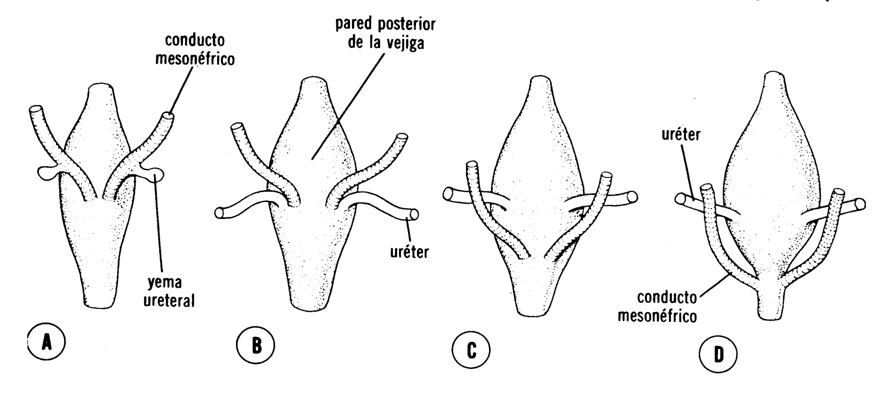


FIG. 11-10. *Relación que guardan los uréteres y los conductos mesonéfricos durante el desarrollo. En periodo inicial, el uréter se forma por evaginación del conducto mesonéfrico, pero con el tiempo desemboca por separado en la vejiga.*

Durante la división de la cloaca en seno urogenital primitivo y conducto anorrectal, se modifica mucho el sitio de conductos mesonéfricos y uréteres. A causa de cambios durante el crecimiento, los conductos mesonéfricos se incorporan gradualmente en la pared de la vejiga (figura 11-10). En consecuencia, los uréteres, que en etapa inicial eran evaginaciones de los conductos mesonéfricos, llegan a la vejiga por separado (fig. 11-10, *B).* En etapa ulterior, los orificios de los uréteres se desplazan más en dirección craneal, y los de los conductos mesonéfricos se acercan para desembocar en la porción superior de la uretra (fig. 11-10, *C, D).*[11] Dado que conductos mesonéfricos y uréteres tienen origen mesodérmico, la mucosa de la vejiga en la porción formada por incorporación de los conductos, el *trígono vesical,* es de origen mesodérmico. La porción restante de la vejiga deriva del seno urogenital y tiene origen endodérmico. Con el tiempo, el revestimiento mesodérmico del trígono es substituido por epitelio endodérmico, de manera que en definitiva el interior de la vejiga queda revestido por completo de epitelio de origen endodérmico.[12]

Para el final del tercer mes, el epitelio de la porción craneal de la uretra comienza a proliferar y forma varias evaginaciones que se introducen en el mesénquima circundante. En el varón, estas yemas originan la *próstata* (fig. 11-9, *B),* y en la mujer las *glándulas uretrales* y *periuretrales.*

Malformaciones congénitas

Riñón poliquístico congénito

En estado normal, los tubos colectores se unen con las unidades excretorias del blastema metanéfrico, lo cual permite que fluya orina de los glomérulos a la pelvis renal (fig. 11-6). Según la hipótesis de "falta de unión" de la formación de quistes renales, los tubos colectores y excretores en ocasiones no se unen. Las unidades excretorias se desarrollan de manera normal, y pueden incluso formar glomérulos funcio-

nales. La acumulación de orina en los tubos contorneados produce dilatación de los mismos y gradualmente origina quistes revestidos de epitelio cúbico. Estos quistes, que suelen presentarse en la corteza del riñón, pueden ser muy abundantes, tanto así que el tejido renal activo restante es insuficiente.

En ocasiones se observan uno o varios quistes cerca de la pelvis renal; se considera que son restos de los nefrones de segundo, tercero o cuarto órdenes. Cuando los tubos colectores correspondientes quedan incluidos en los cálices menores, los nefrones suelen desaparecer.[13] En años recientes, la teoría de falta de unión se ha desechado, y en la actualidad se considera que la causa principal de formación de quistes en el riñón es desarrollo anormal del sistema colector.[14, 15] En algunos casos se advirtió que la formación de quistes resultaba de hiperplasia de la pared de los tubos colectores, y en otros la anomalía se atribuyó a diferenciación anormal de la yema ureteral, que originó tubos dilatados, contraídos, en ocasiones atrésicos.

Riñón pélvico y en herradura

En etapa inicial, los riñones están situados en la pelvis, y en estado normal ascienden a la región lumbar (fig. 11-7). Durante el ascenso, atraviesan la bifurcación de las arterias umbilicales, pero a veces uno de los riñones no asciende, sino permanece en la pelvis cerca de la arteria iliaca primitiva y se llama *riñón pélvico* (fig. 11-11, *A*). En ocasiones los riñones se sitúan muy juntos, de manera que al pasar por la bifurcación arterial se fusionan los polos inferiores, lo cual origina *riñón en herradura* (fig. 11-11, *B*).[16] El riñón en herradura suele estar situado a la altura de las últimas vértebras lumbares, pues el nacimiento de la *arteria mesentérica inferior* impide el ascenso (figura 11-11, *B*). Los uréteres se desprenden de la cara anterior del riñón y pasan ventralmente al istmo en dirección caudal.

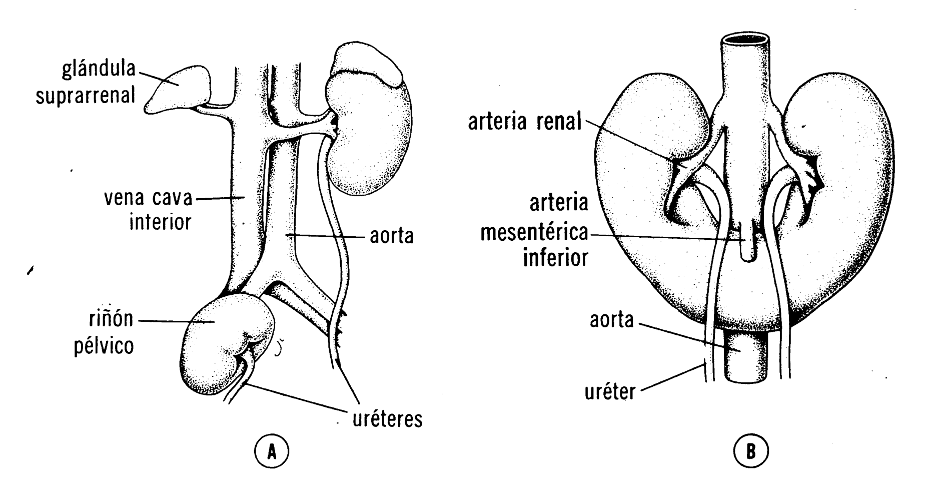


FIG. 11-11. A, *Riñón pélvico unilateral; adviértase el sitio que ocupa la suprarrenal en el lado anómalo.* B, *Riñón en herradura, visto por delante. Obsérvese el origen de la arteria mesentérica inferior.*

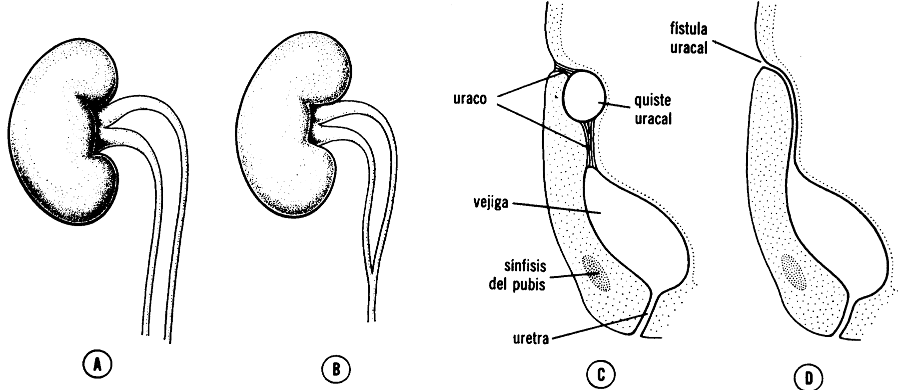


Fig. 11-12. A y B, *Duplicación completa y parcial del uréter.* C, *Quiste uracal.* D, *Fístula uracal, que comunica la vejiga con el ombligo.*

Agenesia renal

Se supone que la agenesia renal bilateral o unilateral depende de degeneración temprana de la yema ureteral. Cuando la yema no llega a la caperuza metanéfrica, esta última no prolifera, lo cual posiblemente indique que en estado normal la evaginación ureteral tiene influencia inductora en cuanto al mesodermo metanéfrico. También faltan el útero y parte importante de la vagina. El neonato que presenta agenesia renal completa muere poco después de nacer.[17]

Duplicación ureteral

La bifurcación temprana de la yema ureteral en dos porciones puede originar duplicación parcial o completa del uréter (fig. 11-12, *A, B*). En estas circunstancias, el blastema metanéfrico puede dividirse en dos partes, cada una de las cuales presenta pelvis renal y uréter propios. Sin embargo, lo más frecuente es que las dos porciones presenten varios lóbulos comunes, a causa de que se entremezclan los tubos colectores. En casos poco frecuentes, un uréter desemboca en la vejiga, y el opuesto se abre en vagina, uretra o vestíbulo.

Quiste y fístula uracales

Cuando sigue siendo permeable toda la porción intraembrionaria de la alantoides, que se extiende de la vejiga al ombligo, fluye orina por el ombligo, anomalía llamada *fístula uracal* (fig. 11-12, *D*).[18] En caso de que sólo persista una zona localizada de la alantoides intraembrionaria, la actividad secretoria del revestimiento produce dilatación quística, el llamado *quiste uracal* (fig. 11-12, *C*). Estos quistes no son malignos, pero en etapa ulterior de la vida pueden aumentar de volumen y llenarse de líquido.

Bibliografía

1. Fraser, E. A. The development of the vertebrate excretory system. Biol. Rev., **25:** 159, 1950.

2. TORREY, R. W. The early development of the human nephros. Contrib. Embryol., **35:** 175, 1954.
3. ALTSCHULE, M. D. The changes in the mesonephric tubules of human embryos ten to twelve weeks old. Anat. Rec., **46:** 81, 1930.
4. GERSH, I. The correlation of structure and function in developing mesonephros and metanephros. Contrib. Embryol., **26:** 33, 1937.
5. LEESON, T. S. The fine structure of the mesonephros of the 17-day rabbit embryo. Exp. Cell Res., **12:** 670, 1957.
6. HUBER, G. C. Renal tubules. In *Special Cytology*, edited by E. V. Cowdry, Vol. 2. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1932.
7. KAMPMEYER, O. F. The metanephros or so-called permanent kidney in part provisional and vestigial. Anat. Rec., **33:** 115, 1926.
8. GRUENWALD, P. The normal changes in the position of the embryonic kidney. Anat. Rec., **85:** 163, 1943.
9. WELLS, L. J., AND BELL, E. T. Functioning of the fetal kidney as reflected by stillborn infants with hydroureter and hydronephrosis. Arch. Path., **42:** 274, 1946.
10. BEGG, R. C. The urachus; its anatomy, histology and development. J. Anat., **64:** 170, 1930.
11. FRAZER, J. E. The terminal part of the Wolffian duct. J. Anat., **69:** 455, 1935.
12. GYLLENSTEN, L. Contributions to embryology of the urinary bladder; development of definitive relations between openings of the Wolffian ducts and ureters. Acta Anat., **7:** 305, 1949.
13. MCKENNA, C. M., AND KAMPMEYER, O. F. Consideration of development of polycystic kidney. Trans. Amer. Assn. Genitourin. Surg., **26:** 373, 1933.
14. OSATHANONDH, V., AND POTTER, E. L. Pathogenesis of polycystic kidneys. Arch. Path., **77:** 459, 1964.
15. BAXTER, T. J. Cysts arising in the renal tubules. Arch. Dis. Childh., **40:** 464, 1965.
16. GORDON-TAYLOR, G. On horseshoes and horseshoe kidneys, concave downwards. Brit. J. Urol., **8:** 112, 1936.
17. DAVIDSON, W. M., AND ROSS, G. I. M. Bilateral absence of kidneys and related congenital anomalies. J. Path. Bact., **68:** 459, 1954.
18. MAHONEY, P. J., AND ENNIS, D. Congenital patent urachus. New Engl. J. Med., **215:** 193, 1936.

APARATO GENITAL

DESARROLLO NORMAL

* **GONADAS:** *pliegue gonadal; células germinativas primordiales; periodo indiferenciado de la gónada; testículo; ovario*
* **CONDUCTOS GENITALES:** *periodo indiferenciado; conductos genitales en el varón; conductos genitales en la mujer*
* **GENITALES EXTERNOS:** *periodo indiferenciado; genitales externos en el varón; genitales externos en la mujer*
* **DESCENSO DEL TESTICULO**

MALFORMACIONES CONGENITAS

* **HIPOSPADIAS**
* **EPISPADIAS**
* **ECTOPIA O EXTROFIA VESICALES**
* **CRIPTORQUIDIA**
* **HERNIA INGUINAL CONGENITA**
* **DUPLICACION Y ATRESIA DEL CONDUCTO UTEROVAGINAL**
* **HIPOPLASIA OVARICA**
* **SEUDOHERMAFRODITISMO Y ESTADOS INTERSEXUALES**

Desarrollo normal

Gónadas

El sexo del embrión es regido genéticamente al ocurrir la fecundación; sin embargo, las gónadas adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos sólo hasta la séptima semana del desarrollo.

Pliegue genital o gonadal

La primera manifestación de las gónadas se aprecia en el embrión de cuatro semanas de edad, en forma de un par de eminencias longitudinales, los *pliegues* o *crestas gonadales* o *genitales,* a cada lado de la línea media entre el mesonefros y el mesenterio dorsal (figs. 11-3, *B,* y 11-13). Se forman por proliferación del epitelio celómico y condensación del mesénquima subyacente. Las células germinativas sólo aparecen en los pliegues genitales hasta la sexta semana de vida intrauterina.[1, 2]

Células germinativas primordiales

En embriones humanos y de mamíferos, las células germinativas primordiales aparecen en etapa temprana del desarrollo, y en periodo inicial se sitúan en la pared del saco vitelino cerca de la alantoides (fig. 11-14, *A*).[3-7] Desde este sitio, emigran por movimientos amiboides siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior hacia la región de los pliegues gonadales (fig. 11-14, *B*). En la sexta semana de desarrollo, las células germinativas primordiales invaden los pliegues genitales; en caso de no llegar a estos últimos, las gónadas no se desarrollan. Por ello, las células germinativas primordiales tienen influencia inductora sobre el desarrollo de ovarios y testículos.

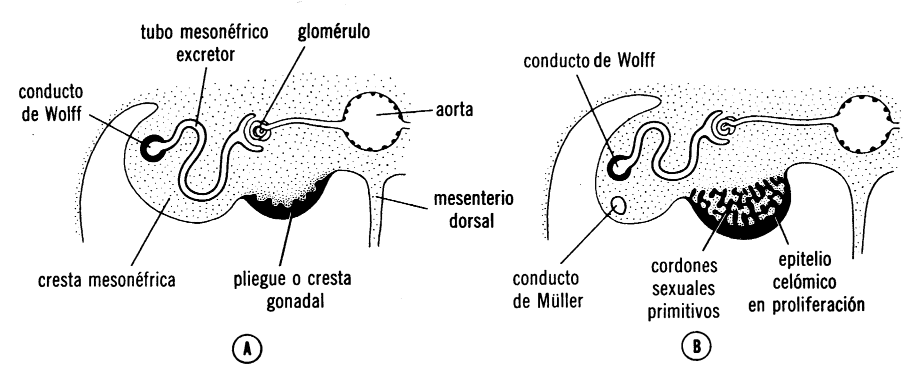


FIG. 11-13. A, *Corte transversal por la región lumbar de un embrión de cuatro semanas, en el cual se observa el pliegue o cresta gonadal, situado entre el mesenterio dorsal y el mesonefros.* B, *El mismo corte en un embrión de seis semanas; adviértase la gónada indiferenciada con los cordones sexuales primitivos. (Según Giroud, con modificaciones.)*

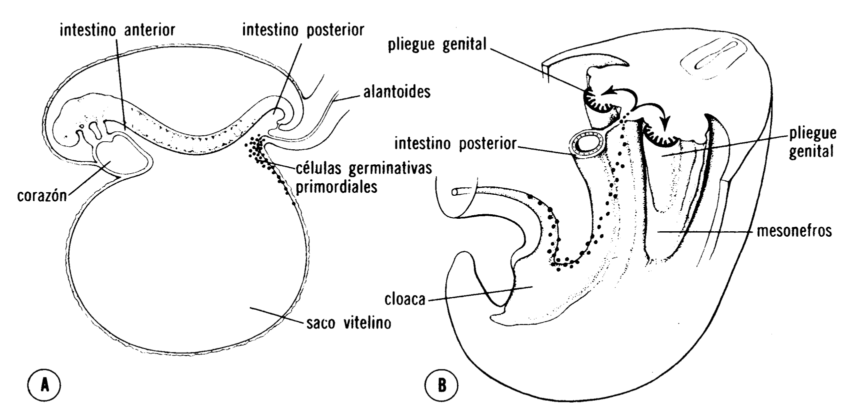


FIG. 11-14. A, *Esquema de un embrión de tres semanas, en el cual se advierten las células germinativas primordiales en la pared del saco vitelino, cerca de la desembocadura de la alantoides. (Según Witchi.)* B, *Esquema que muestra el camino que siguen en la migración las células germinativas primordiales por la pared del intestino posterior y el mesenterio dorsal hacia el pliegue genital. Adviértase el sitio del pliegue genital y el mesonefros.*

Periodo indiferenciado de la gónada

Poco antes de la llegada de las células germinativas primordiales, y durante la misma, el epitelio celómico del pliegue gonadal prolifera y las células epiteliales se introducen en el mesénquima subyacente, en el cual forman varios cordones irregulares, los *cordones sexuales primitivos,* que poco a poco rodean las células germinativas primordiales invasoras (fig. 11-13, *B*). En embriones masculinos y femeninos, estos cordones siguen unidos al epitelio de la superficie, y en esta etapa del desarrollo es imposible diferenciar entre las gónadas del varón y la mujer. En consecuencia, la gónada se denomina *indiferente.*

Testículo

Si el embrión es genéticamente varón, los cordones sexuales primitivos siguen proliferando durante la sexta a octava semanas de desarrollo, y se introducen profundamente en la médula gonadal. Forman una serie de cordones celulares netos, que se anastomosan entre sí y se llaman *cordones testiculares* (fig. 11-15, *A*). Hacia el hilio de la glándula se disgregan en una red de filamentos celulares diminutos, que ulteriormente originarán los tubos de la *red de Haller* o *rete testis* (fig. 11-15, *B*).

Al continuar el desarrollo, los cordones testiculares se separan del epitelio superficial, y para el final de la séptima semana ambas formaciones están separadas por una capa compacta de tejido fibroso, la *túnica albugínea*. El epitelio sobre la superficie de la gónada se aplana y desaparece, y en estas circunstancias la túnica albugínea forma la cápsula del testículo.

En el cuarto mes de vida intrauterina, los cordones testiculares adquieren forma en herradura, y los extremos se continúan con los cordones célulares de la red de Haller (fig. 11-15, *B*).[8, 9] En etapa ulterior, los dos extremos de los cordones testiculares se estrechan y forman los *conductos rectos;* en cambio, el arco de la herradura se arrolla sobre sí mismo y se llama *conducto contorneado*.

Durante la vida fetal, los cordones testiculares consisten en células germinativas primordiales y células epiteliales (fig. 1-11, *A*). Estas últimas provienen de la superficie de la glándula y, por último, se convierten en las *células sustentaculares de Sertoli*.[10] Los cordones son macizos hasta la pubertad, pero al alcanzar la madurez sexual se canalizan y dan origen a los *tubos seminíferos* o *conductillos seminíferos*. Cuando ha ocurrido canalización, los tubos se unen rápidamente a los

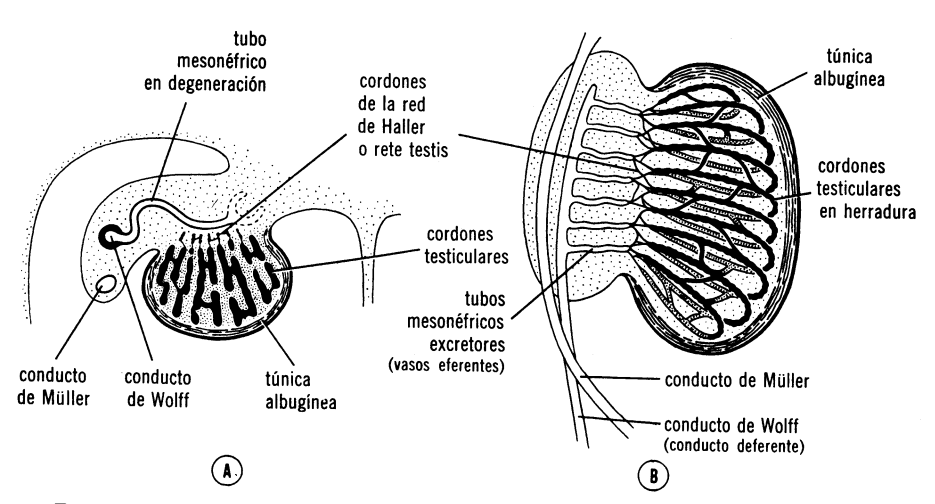


FIG. 11-15. A, *Corte transversal del testículo en la octava semana del desarrollo. Obsérvense túnica albugínea, cordones testiculares y red de Haller. El glomérulo y la cápsula de Bowman del tubo excretor mesonéfrico están en regresión.* B, *Esquema del testículo y los conductos genitales en el cuarto mes del desarrollo. Los cordones testiculares en herradura se continúan con los cordones de la red de Haller. Obsérvense los vasos eferentes (tubos mesonéfricos excretores) que desembocan en el conducto de Wolff. (Modificado de Giroud.)*

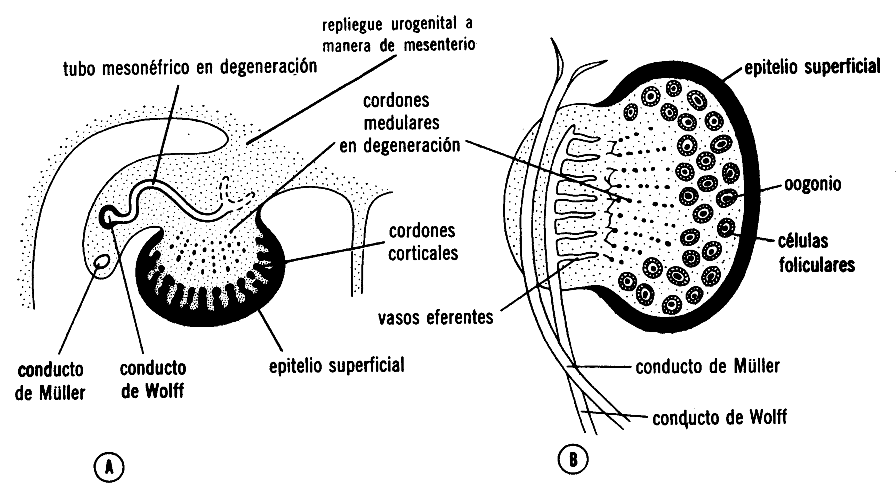


FIG. 11-16. A, *Corte transversal del ovario en la séptima semana de vida intrauterina, en el cual se advierten la degeneración de los cordones sexuales primitivos (medulares) y la formación de los cordones corticales.* B, *Esquema del ovario y los conductos genitales en el quinto mes de la vida intrauterina. Adviértase la degeneración de los cordones medulares. Los tubos mesonéfricos excretores (vasos eferentes) no comunican con la red. La zona cortical del ovario posee grupos de oogonios rodeados de células foliculares.*

conductillos de la red de Haller, los cuales, a su vez, desembocan en los *vasos eferentes.* Estos conductillos eferentes, en número de cinco a 12, son las porciones restantes de los tubos excretores del sistema mesonéfrico; actúan como eslabón que une los conductillos de la red de Haller y el *conducto mesonéfrico* o *de Wolff,* que en el varón recibe el nombre de *conducto deferente* (fig. 11-15, *B).* Las *células intersticiales de Leydig* se desarrollan a partir del mesénquima situado entre los conductillos seminíferos, y abundan particularmente entre el cuarto y el sexto meses de la vida intrauterina.

Ovario

En el varón, los cordones sexuales primitivos están bien definidos; en cambio, en la mujer el mesénquima invasor los disgrega en pequeños acúmulos celulares (fig. 11-16, *A).* Estos acúmulos, que poseen grupos de células germinativas primordiales, están situados principalmente en la porción medular del ovario; después desaparecen y son substituidos por estroma vascularizado, lo cual forma la *médula ovárica.*

El epitelio superficial de la gónada femenina, a diferencia de lo que ocurre con el testículo, se conserva grueso y sigue proliferando; de esta manera, origina una segunda generación de cordones, los *cordones corticales,* que se introducen en el mesénquima subyacente, pero permanecen cerca de la superficie de la glándula (fig. 11-16, *A).* Estos cordones también son disgregados en acúmulos celulares aislados, cada uno de ellos alrededor de una o más células germinativas primitivas (figura 11-16, *B).* Las células germinativas ulteriormente se convierten en oogonios, y las células epiteliales circundantes, que provienen del epitelio superficial, forman las *células foliculares* (ver capítulo 1). Se acepta,

en general, que los cordones celulares primarios son un carácter patentemente masculino, y que los cordones corticales secundarios son característicos de la gónada femenina.[1, 11]

En la mujer, al igual que en el varón, hay cierto número de tubos mesonéfricos excretores (conductillos o vasos eferentes) (fig. 11-16, *B*), pero la falta de tubos medulares en forma de red ovárica explica que las células germinativas se desprendan de la superficie del ovario y no sean transportadas por tubos medulares a la porción principal del conducto genital.

Conductos genitales

Periodo indiferenciado

En la sexta semana de vida intrauterina, los embriones masculino y femenino tienen dos pares de conductos genitales; a saber: 1) *conductos mesonéfricos* o *de Wolff,* que van desde el mesonefros hasta la cloaca, y 2) *conductos paramesonéfricos* o *de Müller,* neoformados, que siguen curso paralelo al de los conductos de Wolff (fig. 11-17, *A, B*).

El conducto de Müller o paramesonéfrico nace a manera de invaginación longitudinal del epitelio celómico en la cara anterolateral del pliegue urogenital (fig. 11-16, *A*). En la porción craneal, el conducto desemboca en el celoma por virtud de una estructura infundibuliforme; en dirección caudal, primero se sitúa por fuera del conducto mesonéfrico, pero después lo cruza ventralmente y se desarrolla en dirección caudal e interna (fig. 11-17). En la línea media, se pone en íntimo contacto con el conducto de Müller del lado opuesto; en etapa inicial, los conductos están separados por un tabique, pero ulteriormente se fusionan y forman el conducto *uterovaginal* (fig. 11-19, *A*). El tabique

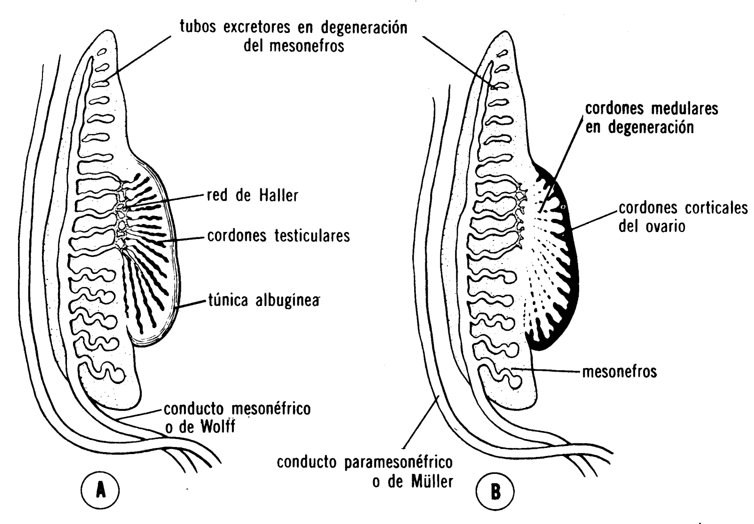


FIG. 11-17. *Esquema de los conductos genitales en la sexta semana del desarrollo en el varón* (A) *y en la mujer* (B). *Los conductos de Wolff y de Müller se presentan en el varón y en la mujer. Adviértanse los tubos excretores del mesonefros y la relación que guardan con la gónada en desarrollo.*

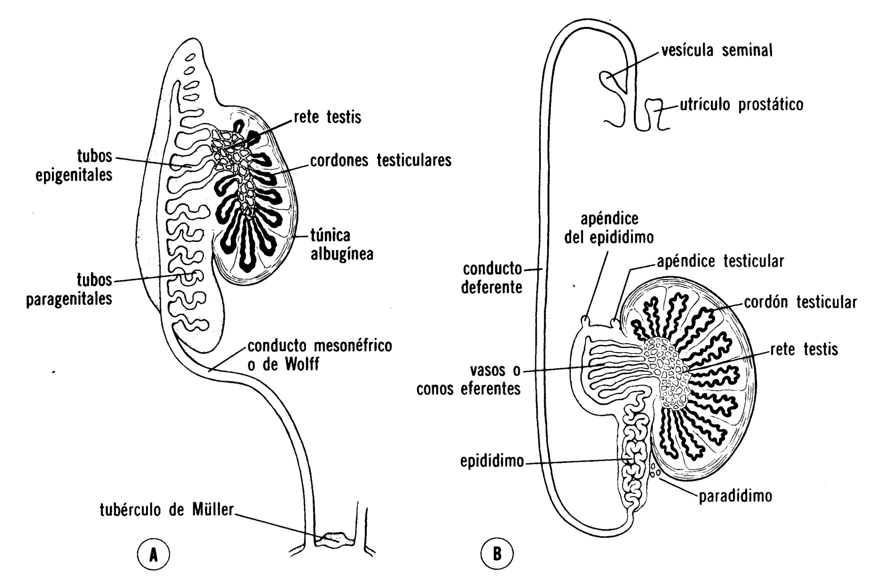


FIG. 11-18. A, *Esquema de los conductos genitales en el varón en el cuarto mes del desarrollo. El conducto de Müller ha degenerado, excepto en el apéndice del testículo y el utrículo prostático.* B, *Conducto genital después de descender el testículo. Adviértanse los cordones testiculares en herradura, la red de Haller y los vasos eferentes que desembocan en el conducto deferente. El paradídimo es formado por los restos de los tubos mesonéfricos paragenitales.*

entre los conductos puede persistir largo tiempo; el extremo caudal de los conductos combinados sigue creciendo en dirección caudal hasta ponerse en contacto con la pared posterior del seno urogenital. Dentro del seno, los conductos de Müller producen un pequeño abultamiento, el *tubérculo de Müller* (fig. 11-19, *A*). Los conductos de Wolff desembocan en el seno urogenital en los lados del conducto uterovaginal.

Según el sexo del embrión, alcanzan desarrollo completo los conductos de Wolff o los de Müller. Si el embrión es masculino, el conducto de Wolff forma el conducto genital principal *(conducto deferente)*, y el conducto de Müller desaparece casi por completo; si el embrión es femenino, el conducto de Müller alcanza desarrollo completo y forma *oviducto, útero* y la mayor parte de la *vagina*, y el conducto de Wolff desaparece, con excepción de algunos vestigios.

Conductos genitales masculinos

Al experimentar regresión el mesonefros, los tubos excretores situados cranealmente en cuanto a la gónada desaparecen por completo; los que ocupan la región del testículo en desarrollo, los *tubos epigenitales*, pierden los glomérulos y se acortan algo (fig. 11-18. *A*). Al continuar el desarrollo, estos tubos se ponen en contacto con los cordones de la red de Haller y por último forman los *vasos eferentes* del testículo (figura 11-18, *B*). Los tubos excretores del mesonefros situados en la porción del polo caudal del testículo se llaman *tubos paragenitales* (figura 11-18, *A*). Estos tubos, que siguen siendo funcionales hasta el final

del tercer mes de vida intrauterina, no conectan con los cordones de la red de Haller; además, se separan del conducto de Wolff (figura 11-18, *B)*. Los vestigios de estos conductillos se llaman, en conjunto, *paradídimo.*

A pesar de la regresión de la mayor parte de los conductos excretores del mesonefros, persiste el conducto de Wolff (excepto en su porción más craneal, el *apéndice del epidídimo),* y forma el conducto genital principal (fig. 11-18); inmediatamente por debajo de la desembocadura de los conductillos eferentes, se alarga mucho y se arrolla sobre sí mismo, lo cual forma el *epidídimo.* Desde la cola del epidídimo hasta la evaginación de la *vesícula seminal,* el conducto de Wolff adquiere túnica muscular gruesa y se llama *conducto deferente.*

Para el final de la octava semana, el conducto paramesonéfrico o de Müller en el varón ha degenerado por completo, excepto por una pequeña parte de su extremo craneal, que persiste en forma de *apéndice del testículo.* No se ha dilucidado lo que ocurre con la porción caudal. Según algunos autores, se convierte en el *utrículo prostático* o *útero masculino,* pequeño divertículo en la pared de la uretra prostática. Sin embargo, otros autores suponen que desaparece por completo y que el utrículo prostático es formado por evaginación del seno urogenital (figura 11-18, *B)*.[12]

Conductos genitales femeninos

El conducto de Müller se convierte en el conducto genital principal de la mujer. En etapa inicial, se identifican tres porciones; a saber: 1) porción craneal vertical que desemboca en el celoma; 2) porción horizontal que cruza el conducto de Wolff, y 3) porción caudal vertical que se fusiona con la del lado opuesto (fig. 11-19, *A)*.

Al descender el ovario, las dos primeras porciones se convierten en el *oviducto* o *trompa de Falopio* (fig. 11-19, *B)*. La abertura celómica del conducto en esta etapa se llama *orificio abdominal de la trompa de Falopio.*

El curso de la segunda parte del conducto de Müller tiene efecto notable sobre la posición de las estructuras en la pelvis. Cuando sigue dirección caudal e interna, los pliegues urogenitales cambian de posición y poco a poco se sitúan en plano transversal (fig. 11-20, *A, B)*. Cuando los conductos de Müller se unen en la línea media, se crea un repliegue pélvico transversal ancho (fig. 11-20, *C)*; este pliegue, que se extiende desde las porciones externas de los conductos fusionados de Müller (el *conducto uterovaginal)* hasta la pared pélvica, se llama *ligamento ancho del útero;* en el borde superior está la trompa de Falopio, y en la superficie posterior el ovario (fig. 11-20, *C)*.

Hay confusión acerca del origen de la vagina humana. Se consideraba que el *conducto uterovaginal,* formado por la fusión de los conductos de Müller, originaba el útero y toda la vagina. Se descartó esta noción al observar que las evaginaciones macizas de la pared posterior del seno urogenital experimentaban canalización, y de esta manera participaban en la formación de la vagina. Según esta teoría, las cuatro quintas partes superiores de la vagina derivan del conducto uterovaginal, y la quinta parte inferior proviene del seno urogenital. La tercera teoría, más reciente, enuncia que la vagina proviene por completo del seno urogenital.

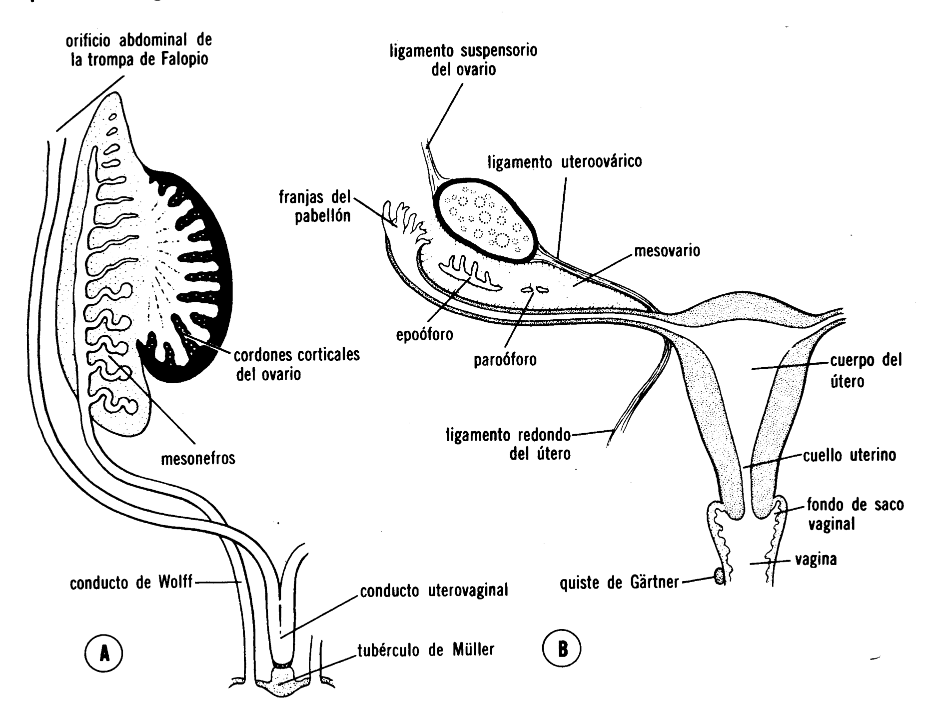


Fig. 11-19. A, *Esquema de los conductos genitales femeninos al final del segundo mes de vida intrauterina. Adviértanse el tubérculo de Müller y la formación del conducto uterovaginal.* B, *Conductos genitales después del descenso del ovario. Sólo quedan del sistema mesonéfrico epoóforo, paroóforo y quiste de Gärtner. Obsérvense ligamento suspensorio del ovario, ligamento uteroovárico y ligamento redondo del útero.*

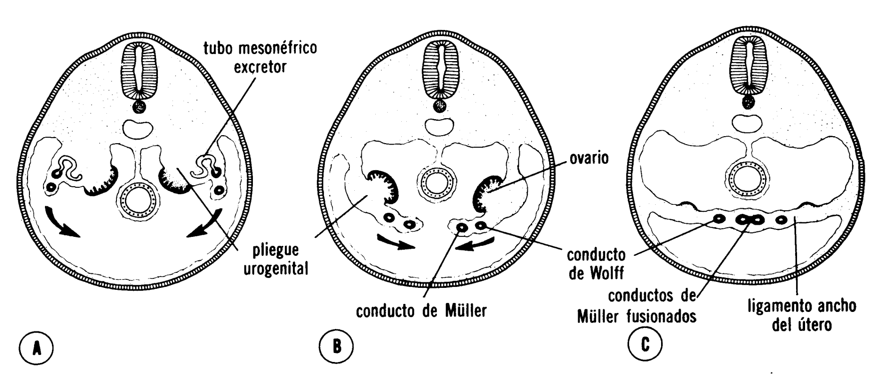


Fig. 11-20. *Cortes transversales por el pliegue urogenital en niveles progresivamente más bajos. Adviértase que los conductos de Müller se acercan uno al otro en la línea media para fusionarse. Al fusionarse los conductos, en la pelvis se forma un pliegue transversal, el ligamento ancho del útero. Las gónadas quedan situadas en la cara posterior del pliegue transversal.*

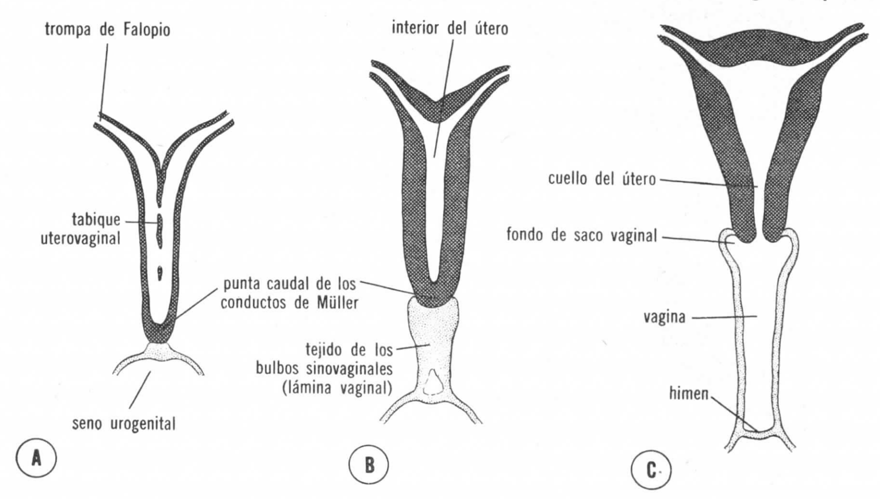


FIG. 11-21. *Esquemas en los cuales se advierte la formación de útero y vagina.* A, *A las nueve semanas; obsérvese que desapareció del tabique uterovaginal.* B, *Al final del tercer mes; adviértase que el tejido de los bulbos sinovaginales se extiende entre el útero y el seno urogenital.* C, *Neonata. La vagina y los fondos de saco se forman por vacuolización del tejido de los bulbos sinovaginales.*

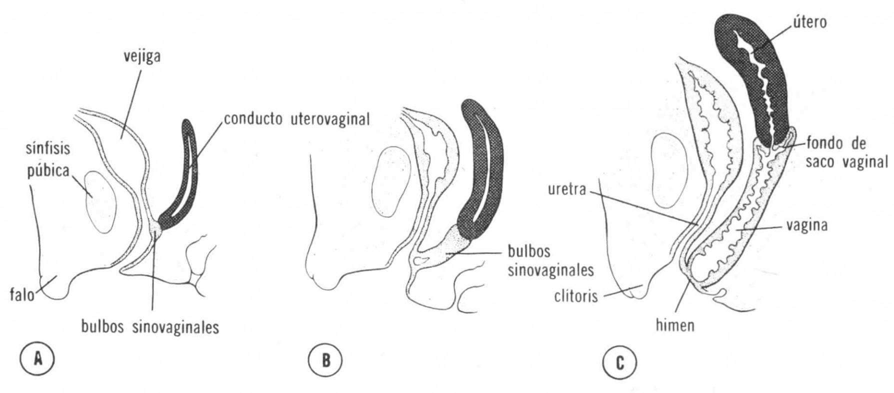


FIG. 11-22. *Cortes sagitales para mostrar la formación de útero y vagina en varias etapas de desarrollo. En la actualidad, se acepta que la vagina se forma completamente a partir de los bulbos sinovaginales. Al principio del desarrollo, el conducto uterovaginal está muy cerca de la porción uretral del seno urogenital, pero al continuar la evolución desciende hasta desembocar en el vestíbulo.*

La punta caudal maciza de los conductos de Müller alcanza la pared posterior del seno urogenital en la novena semana de vida intrauterina (figs. 11-21, *A* y 11-22, *A*). Poco después se advierten dos evaginaciones macizas en la porción pélvica del seno urogenital en la región de los conductos de Müller (figs. 11-21, *B* y 11-22, *B*); estas evaginaciones, llamadas *bulbos sinovaginales,* proliferan intensamente y forman una lámina maciza, la *lámina vaginal.*[13] Esta placa, que engloba el extremo macizo del conducto uterovaginal, comienza a canalizarse en la porción caudal en los embriones de once semanas, aproximadamente

(figs. 11-21, *B* y 11-22, *B*). Mientras tanto, continúa la proliferación en el extremo craneal de la lámina, lo cual aumenta la distancia entre el interior del útero y el del seno urogenital. Para el quinto mes, la evaginación vaginal ha presentado canalización completa, y las prolongaciones a manera de alas de la lámina alrededor del extremo del útero forman los *fondos de saco vaginales* (fig. 11-22, *C*).

El interior de la vagina permanece separado del interior del seno urogenital por virtud de una lámina delgada, llamada *himen* (figs. 11-21, *C* y 11-22, *C*). Consiste en el revestimiento epitelial del seno y en una capa delgada de mesodermo.

El conducto uterovaginal, que origina *cuerpo* y *cuello del útero,* está rodeado por una capa de mesénquima. Con el tiempo, el mesénquima forma una túnica muscular gruesa para el útero, llamada *miometrio*. La *vagina,* que proviene de los bulbos sinovaginales, está rodeada de escasas fibras musculares.

Aunque en la mujer el sistema mesonéfrico no tiene participación alguna en el transporte de oocitos, en la adulta pueden encontrarse algunos restos de los tubos excretores y una pequeña porción del conducto mesonéfrico o de Wolff; están situados en el mesoovario, donde forman el *epoóforo* (fig. 11-19, *B*). Los tubos mesonéfricos de situación más caudal forman un resto llamado *paroóforo*. El conducto de Wolff desaparece, excepto un pequeño segmento craneal que se presenta en el epoóforo, y a veces una pequeña porción caudal, que en etapa ulterior de la vida puede producir un quiste, llamado *quiste de Gärtner,* en la pared de la vagina (fig. 11-19, *B*).

Genitales externos

Periodo indiferenciado

En la tercera semana del desarrollo, las células mesenquimatosas, originadas en la región de la línea primitiva, emigran alrededor de la membrana cloacal y forman un par de eminencias, los *pliegues cloacales* (fig. 11-23, *A*). Directamente enfrente de la membrana cloacal los pliegues se unen y forman el *tubérculo genital*. Cuando en el curso de la sexta semana la membrana cloacal queda dividida en membranas uro-

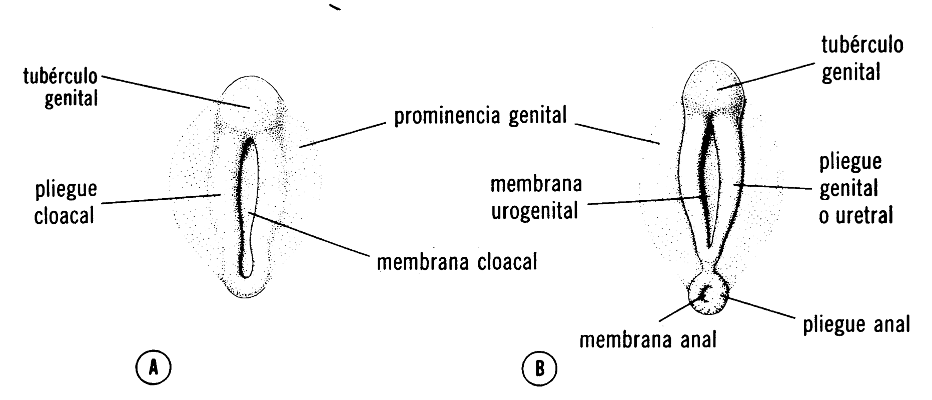


Fig. 11-23. *Periodo indiferenciado de los genitales externos.* A, *A las cuatro semanas, aproximadamente.* B, *A las seis semanas, más o menos.*

genital y anal, los pliegues cloacales también se dividen en *pliegues uretrales* hacia adelante, y *pliegues anales* hacia atrás (fig. 11-23, *B*).

Mientras ocurre lo anterior, se advierten a cada lado de los pliegues uretrales otro par de elevaciones, las *prominencias genitales* (fig. 11-23, *B*). En etapa ulterior, en el varón, las prominencias se convierten por diferenciación en *pliegues escrotales* (fig. 11-24, *A*), y en la mujer en *labios mayores* (fig. 11-25, *B*). Sin embargo, para el final de la sexta semana, el aspecto de los genitales externos es idéntico en el varón y en la mujer, y es imposible diferenciar el sexo de los embriones.

Genitales externos masculinos

El desarrollo ulterior de los genitales externos en el varón se caracteriza por alargamiento rápido del tubérculo genital, que en esta etapa se llama falo (fig. 11-24, *A*). Al alargarse el falo, tira hacia adelante de los pliegues uretrales, de manera que forma las paredes laterales del profundo *surco uretral* o *urogenital;* este surco, que se forma después de desaparecida la membrana urogenital, se extiende a lo largo de la porción caudal del falo alargado, pero no llega a la porción más distal del glande.[14] El revestimiento epitelial del surco es endodérmico y forma la *lámina uretral* (fig. 11-24, *B*).

Hacia el final del tercer mes, los dos pliegues uretrales se cierran sobre la lámina uretral, lo cual origina la *porción peniana de la uretra* (fig. 11-24, *B*).[15] Este conducto no llega a la punta del falo. La porción más distal de la uretra balánica se forma en el cuarto mes, cuando las células ectodérmicas de la punta del pene se introducen y producen un cordón epitelial corto que se extiende hacia el interior de la uretra; este cordón ulteriormente experimenta canalización, lo cual forma el *meato urinario definitivo* en la punta del glande (fig. 11-24, *C*).

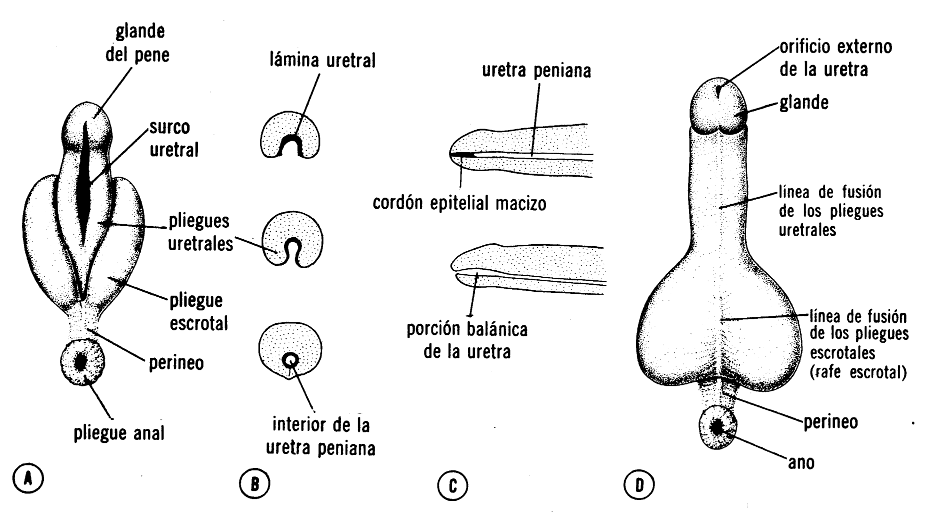


FIG. 11-24. A, *Desarrollo de los genitales externos masculinos a las 10 semanas de vida intrauterina. Adviértase el profundo surco uretral limitado por los pliegues uretrales.* B, *Corte transversal por el falo durante la formación de la uretra peniana; el surco urogenital es cerrado por los dos pliegues uretrales.* C, *Desarrollo de la porción balánica de la uretra peniana.* D, *Genitales externos en el neonato.*

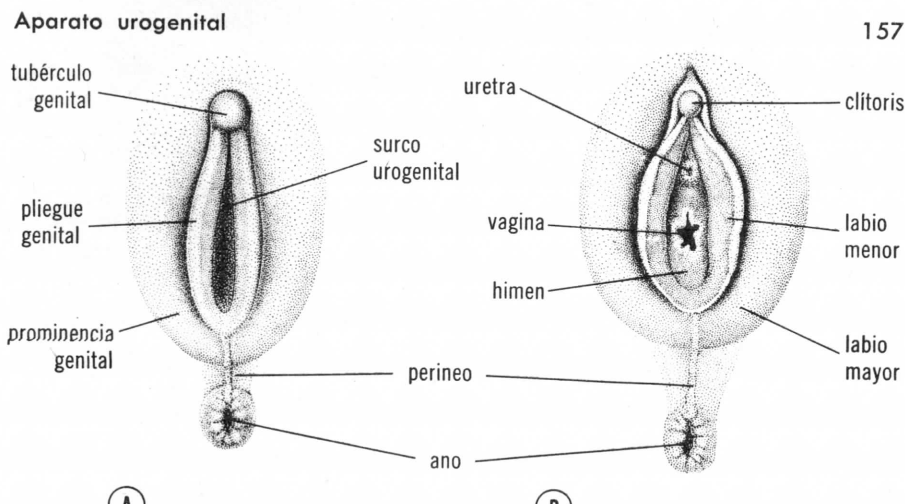


Fig. 11-25. *Genitales externos de la mujer a los cinco meses de vida intrauterina* (A) *y al nacer* (B).

Los abultamientos genitales llamados en el varón *pliegues escrotales* en etapa inicial están situados en la región inguinal. Al continuar el desarrollo se desplazan caudalmente, y cada uno de ellos forma la mitad del escroto; están separados entre sí por el *tabique* o *rafe escrotal* (figura 11-24, *D).*[16]

Genitales externos femeninos

Las modificaciones de los genitales externos son menos notables en la mujer que en el varón. El tubérculo genital se alarga poco y se forma el *clítoris* (fig. 11-25, *A, B);* los pliegues uretrales no se fusionan como en el varón, sino se convierten en *labios menores.* Las prominencias genitales crecen mucho y dan origen a los *labios mayores.* El surco urogenital queda abierto y forma el *vestíbulo* (fig. 11-25, *B).*

Descenso del testículo

Hacia el final del segundo mes de vida intrauterina, el testículo y las porciones restantes del mesonefros están unidos a la pared abdominal posterior por el *repliegue urogenital* bastante estrecho. En etapa inicial, este repliegue peritoneal era ancho, pero al degenerar la porción principal del mesonefros la inserción se torna cada vez menor y sirve principalmente a manera de mesenterio del testículo (figs. 11-3, *A* y 11-20). En dirección craneal, los pliegues peritoneales se extienden desde el polo superior del testículo y el mesonefros hasta el diafragma, pero al ocurrir regresión del mesonefros el repliegue desaparece gradualmente. En dirección caudal este pliegue, reforzado por mesénquima y restos del mesonefros, se torna ligamentoso y se llama *ligamento genital* caudal (fig. 11-26, *A).* En la región inguinal el ligamento genital caudal se continúa con una banda de mesénquima, que corresponde al sitio del conducto inguinal futuro, y la banda, a su vez, se continúa con una condensación mesenquimatosa en el pliegue genital (escrotal).

La columna mesenquimatosa que se extiende del polo caudal del testículo a la prominencia genital consiste en tres partes y se llama *gubernaculum testis.*

A causa del crecimiento rápido del cuerpo durante el segundo mes de desarrollo, y de que el gubernaculum no se alarga en la misma medida el testículo se sitúa aproximadamente 10 segmentos por abajo del sitio de origen. Al comenzar el tercer mes, está muy cerca de la región inguinal (fig. 11-26, *B*). En consecuencia, el *descenso del testículo* no es migración activa, sino cambio relativo de posición respecto a la pared corporal. Se conserva el riego sanguíneo que proviene de la aorta, y los vasos espermáticos descienden desde su sitio original de nacimiento hacia la región inguinal.

Al comenzar el tercer mes, el peritoneo del celoma forma una evaginación a cada lado de la línea media hacia la pared abdominal anterior. Estas evaginaciones siguen el curso del gubernaculum testis por el conducto inguinal hasta llegar a los pliegues escrotales (fig. 11-26, *C*). La prolongación del celoma hacia los pliegues escrotales se llama *conducto peritoneovaginal de Nuck* o *proceso vaginal.* El conducto peritoneovaginal, acompañado de las capas musculares y aponeuróticas de la pared corporal, se evagina dentro del pliegue escrotal; es menester percatarse de que las fibras ligamentosas del gubernaculum testis quedan fuera del conducto peritoneovaginal en todo momento.

El testículo conserva la posición abdominal cerca del conducto inguinal hasta el séptimo mes de la vida intrauterina, y sólo entonces continúa descendiendo por el conducto inguinal sobre el borde del pubis hasta llegar al pliegue escrotal (fig. 11-26, *C*). Una vez que ha llegado

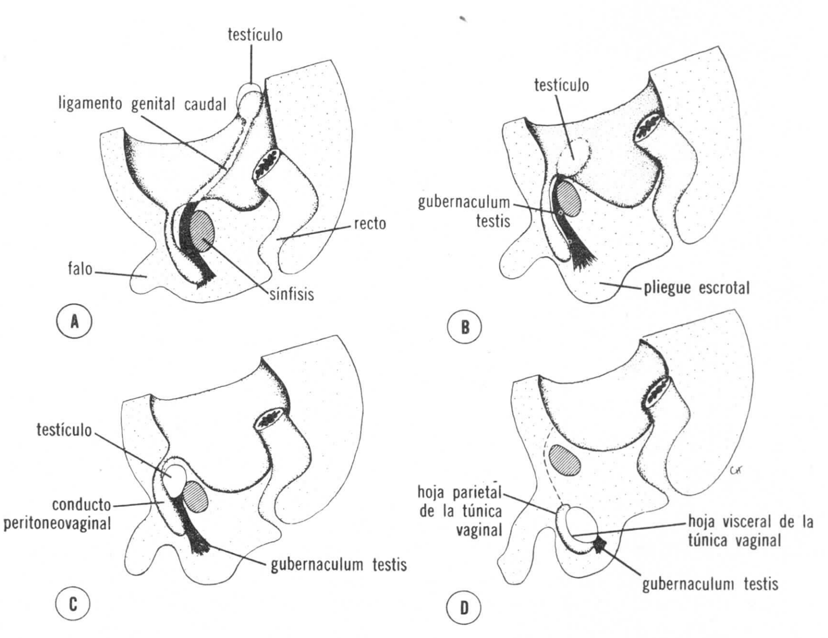


FIG. 11-26. *Descenso del testículo.* A, *Durante el segundo mes.* B, *A la mitad del tercer mes.* C, *Séptimo mes.* D, *Poco después del nacimiento. El celoma se evagina hacia el pliegue escrotal, donde forma el conducto peritoneovaginal (túnica vaginal).*

al escroto en la fecha de nacimiento, el testículo está cubierto por un pliegue reflejado del conducto peritoneovaginal (fig. 11-26, *D*). El revestimiento del conducto peritoneovaginal que cubre al testículo se llama *hoja visceral de la túnica vaginal;* el resto del saco peritoneal forma la *hoja parietal de la túnica vaginal* (fig. 11-26, *D*). El conducto angosto que comunica el conducto peritoneovaginal con la cavidad peritoneal se oblitera al nacer o poco después.[17] El descenso definitivo del testículo depende de acortamiento del gubernaculum testis, pero se discute si el acortamiento hace que el testículo descienda.[18-20] Sin embargo, es indiscutible que el descenso del testículo también es regulado por hormonas, de la índole de gonadotropinas y andrógenos.[21]

En la mujer, el descenso de la gónada es mucho menor que en el varón, y el ovario por último se sitúa inmediatamente por abajo del estrecho superior de la pelvis. Se considera que el ligamento genital craneal forma el *ligamento suspensorio del ovario,* y que el ligamento caudal origina el *ligamento uteroovárico* y el *ligamento redondo del útero* (fig. 11-19, *B*), que desciende hasta los labios mayores.

Malformaciones congénitas

Hipospadias

En estado normal, el surco uretral se cierra y transforma en la uretra peniana por fusión de los pliegues uretrales (fig. 11-24, *B*). Cuando la fusión es incompleta, pueden presentarse en la cara inferior del pene aberturas anormales de la uretra. Por lo regular, estos orificios anormales están cerca del glande, a lo largo del cuerpo del pene o cerca de la base del mismo (fig. 11-27, *A*). En casos poco frecuentes, el meato urinario se aprecia incluso en el rafe escrotal. Cuando los pliegues uretrales presentan falta completa de fusión, el meato urinario forma una hendidura sagital que corre a todo lo largo del pene; en estas circunstancias, los pliegues escrotales guardan íntima semejanza con los labios mayores de la mujer.

Epispadias

Esta anomalía se caracteriza por desembocadura de la uretra en el dorso del pene, y se considera que es causada principalmente por posición anormal del tubérculo genital. En lugar de haberse desarrollado en el borde anterior de la membrana cloacal, el tubérculo parece haberse formado en la región del tabique urorrectal. En consecuencia, parte de la membrana cloacal ocupa sitio craneal en cuanto al tubérculo genital, y la desembocadura del seno urogenital se sitúa en la porción craneal del pene (fig. 11-27, *B*).[22] De cuando en cuando, los lados del tubérculo genital no se fusionan, lo cual causa *pene dividido* o *duplicación del pene.*

Extrofia o ectopia vesicales

La ectopia vesical, que a menudo coexiste con epispadias, probablemente resulte de membrana cloacal demasiado grande.[23, 24] En estado normal, la pared abdominal por delante de la vejiga es formada por

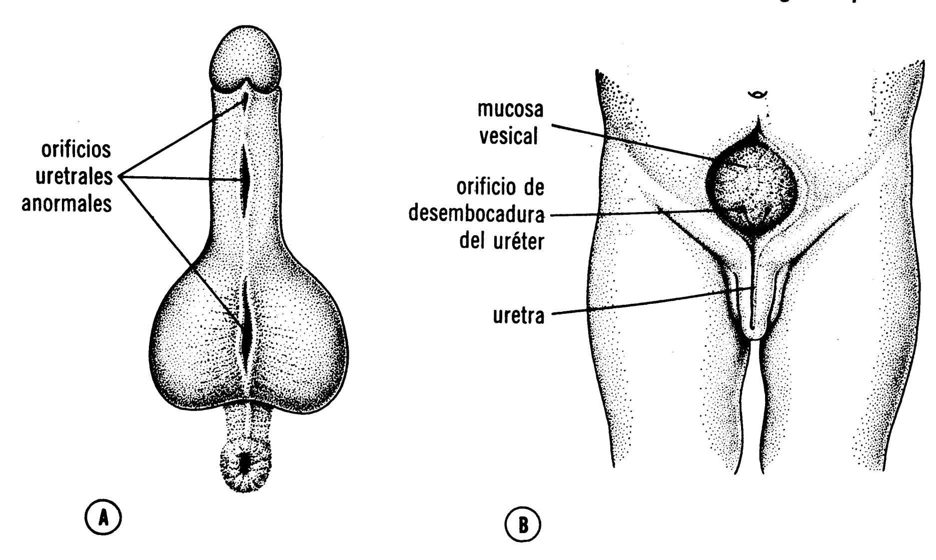


FIG. 11-27. A, *Hipospadias; adviértanse los sitios que pueden ocupar los orificios uretrales anormales.* B, *Epispadias concomitante con extrofia vesical. La mucosa vesical queda al descubierto y se ven con facilidad los orificios ureterales. En este caso la hendidura uretral se extiende en toda la longitud del pene.*

el mesodermo de la línea primitiva, que emigra alrededor de la membrana cloacal.[25] En caso de no ocurrir esta migración a causa de tamaño excesivo de la membrana, la rotura de la membrana cloacal puede extenderse en dirección craneal más que lo acostumbrado, lo cual origina *ectopia vesical.* La mucosa de la vejiga está al descubierto y se aprecian con facilidad uréteres y uretra (fig. 11-27, *B*). Con intervalos regulares se expulsa orina por los orificios ureterales.[26]

Criptorquidia

Aproximadamente en la época del nacimiento, aunque hay grandes variaciones individuales, los testículos han llegado al escroto. En determinados casos, un testículo, o ambos, quedan en la parte pélvica por arriba del anillo inguinal hasta la pubertad, y en esta época descienden, o bien permanecen indefinidamente en sitio pélvico.[27] Este estado, llamado *criptorquidia,* parece depender de factores endocrinos anormales, falta de acortamiento del gubernaculum testis, o ambas cosas. El testículo ectópico no produce espermatozoos maduros, probablemente a causa de la temperatura elevada en la cavidad abdominal.[28]

Hernia inguinal congénita

La criptorquidia a menudo se acompaña de *hernia inguinal congénita.* La comunicación entre el celoma y el conducto peritoneovaginal en el saco del escroto en estado normal se cierra después de descender el testículo (fig. 11-26, *C, D*). Si esta vía queda abierta, las asas intestinales pueden descender al escroto, lo cual causa *hernia inguinal congénita* (fig. 11-28, *B*). En ocasiones la obliteración de este conducto es

irregular y se producen quistes pequeños en su trayecto; en etapa ulterior, los quistes en ocasiones secretan líquido abundante, lo que origina *hidrocele* (fig. 11-28, *C*).

Duplicación y atresia del conducto uterovaginal

En estado normal, el útero se forma por fusión de las porciones caudales de los conductos de Müller. La falta de fusión en una zona localizada o a todo lo largo de los conductos puede explicar todas las clases de duplicación del útero. En su forma más intensa hay útero doble *(útero didelfo)* (fig. 11-29, *A*). En la variante menos grave, el fondo del útero presenta un pequeño hundimiento en la parte media *(útero arqueado)* (fig. 11-29, *B*). Una de las anomalías más frecuentes es el *útero bicorne,* el cual posee dos cuernos que desembocan en la vagina única (fig. 11-29, *C*). Este estado es normal en muchos mamíferos que ocupan en la escala zoológica un sitio inferior al de los primates.

Otro grupo de malformaciones depende de atresia parcial o completa de un conducto de Müller, o de ambos. En caso de haber ataque unilateral, la porción rudimentaria se presenta en forma de apéndice de la parte bien desarrollada, pero dado que el interior por lo regular no comunica con la vagina, a menudo sobrevienen complicaciones *(útero bicorne unicervical con un asta rudimentaria)* (fig. 11-29, *D*). La atresia parcial bilateral puede causar *atresia del cuello uterino* (fig. 11-29, *E*).[29] Cuando los bulbos sinovaginales no se fusionan o no se desarrollan, resultan, respectivamente, *duplicación de la vagina* o *atresia vaginal* (figura 11-29, *A, F*).

Hipoplasia ovárica

La hipoplasia ovárica, a menudo concomitante con hipoplasia de genitales internos e hipertrofia del clítoris, se descubre en mujeres que presentan *síndrome de Turner.* Las células de las pacientes se caracte-

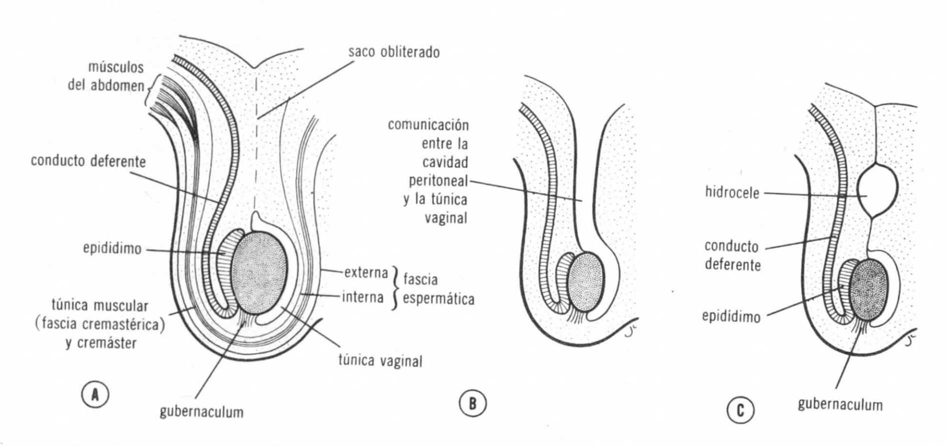


FIG. 11-28. A, *Esquemas de testículo, epidídimo, conducto deferente y las varias capas de la pared abdominal que rodean al testículo en el escroto.* B, *Conducto peritoneovaginal que comunica libremente con el celoma; en estas circunstancias a menudo descienden asas intestinales al escroto, lo cual causa hernia inguinal.* C, *Hidrocele.*

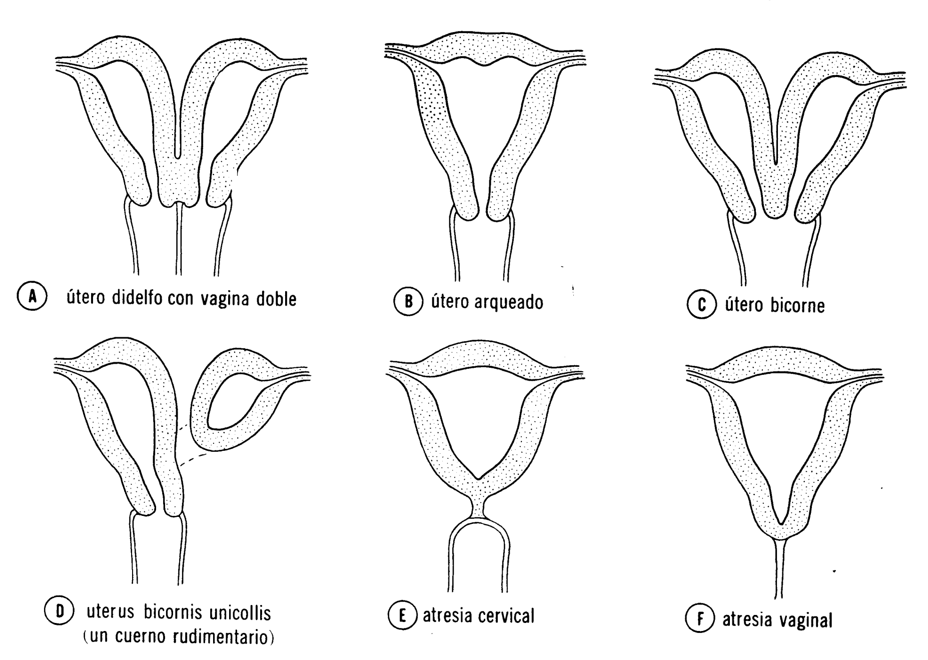


FIG. 11-29. *Principales anomalías de útero y vagina, causadas por persistencia del tabique uterovaginal o por obliteración del conducto uterovaginal.*

rizan por poseer 45 cromosomas, 44 autosomas y un cromosoma X (ver capítulo 7).[30]

Seudohermafroditismo y estados intersexuales

El *hermafrodita verdadero* es un individuo en quien hay gónadas y genitales externos masculinos y femeninos. Aunque hay pacientes con tejido testicular y ovárico activo, nunca se han observado hermafroditas verdaderos con genitales masculinos y femeninos.[31, 32] En los estados de *seudohermafroditismo,* el sexo genotípico es disimulado por el aspecto fenotípico muy semejante al del sexo opuesto. En el seudohermafrodita masculino la gónada es testículo, pero los conductos sexuales y los caracteres sexuales secundarios guardan íntima semejanza con los femeninos. El sexo de estos sujetos a menudo se interpretó equivocadamente al nacer, error que se manifiesta en la pubertad. Hace pocos años, el sexo verdadero de un sujeto de esta índole sólo podía precisarse por examen interno del sistema de conductos y de las gónadas; sin embargo, en la actualidad el sexo verdadero se estima por la técnica de "cromatina sexual". (En el capítulo 7 pueden consultarse detalles adicionales.)

Bibliografía

1. GRUENWALD, P. The development of the sex cords in the gonads of man and mammals. Amer. J. Anat., **70:** 359, 1942.
2. GILLMAN, J. The development of the gonads in man, with a consideration of the role of fetal endocrines and histogenesis of ovarian tumors. Contrib. Embryol., **32:** 81, 1948.

3. WITCHI, E. Migrations of germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib. Embryol., **32:** 67, 1948.
4. MINTZ, B. Embryological phases of mammalian gametogenesis. J. Cell. Comp. Physiol., **56:** 31, 1960.
5. CHIQUOINE, A. D. Identification, origin and migration of the primordial germ cells. Anat. Rec., **110:** 135, 1954.
6. EVERETT, N. B. The present status of the germ cell problem in vertebrates. Biol. Rev., **20:** 45, 1945.
7. MCKAY, D. G., HERTIG, A. J., ADAMS, E. C., AND DANZIGER, S. Histochemical observations on the germ cells of human embryos. Anat. Rec., **117:** 201, 1953.
8. CLERMONT, Y., AND HUCKINS, C. Microscopic anatomy of the sex glands and seminiferous tubules in growing adult male albino rats. Amer. J. Anat., **108:** 79, 1961.
9. WILSON, K. W. Origin and development of the rete ovarii and the rete testis in the human embryo. Contrib. Embryol., **17:** 69, 1926.
10. MANCINI, R. E., NARBAITZ, R., AND LAVIERI, J. C. Origin and development of the germinative epithelium and Sertoli cells in the human testis: cytological, cytochemical and quantitative study. Anat. Rec., **136:** 477, 1960.
11. WITSCHI, E. *Development of Vertebrates*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1956.
12. VILAS, E. Über die Entwicklung des Utriculus prostaticus beim Menschen. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **99:** 599, 1933.
13. BULMER, D. The development of the human vagina. J. Anat. (Lond.), **91:** 490, 1957.
14. SPAULDING, M. M. The development of the external genitalia in the human embryo. Contrib. Embryol., **13:** 67, 1921.
15. GLENISTER, T. W. A correlation of the normal and abnormal development of the penile urethra and of the infra-umbilical abd. wall. Brit. J. Urol., **30:** 117, 1958.
16. POLITZER, G. Über die Entwicklung des Dammes beim Menschen; nebst Bemerkungen über die Bildung der äusseren Geschlechtsteile und über die Fehlbildungen der Kloake und des Dammes. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **97:** 622, 1932.
17. MITCHELL, G. A. G. The condition of the peritoneal vaginal process at birth. J. Anat., **73:** 658, 1939.
18. WYNDHAM, N. R. A morphological study of testicular descent. J. Anat., **77:** 179, 1943.
19. BACKHOUSE, K. M., AND BUTLER, H. The development of the coverings of the testis cord. J. Anat., **92:** 645, 1958.
20. BACKHOUSE, K. M., AND BUTLER, H. The gubernaculum testis of the pig. J. Anat. (Lond.), **94:** 107, 1960.
21. WELLS, L. J. Descent of the testis; anatomical and hormonal considerations. Surgery, **14:** 436, 1943.
22. PATTEN, B. M., AND BARRY, A. Genesis of exstrophy of the bladder and epispadia. Amer. J. Anat., **90:** 35, 1952.
23. MARSHALL, V. F., AND MUECKE, E. C. Variations in exstrophy of the bladder. J. Urol., **88:** 766, 1962.
24. MUECKE, E. C. The role of the cloacal membrane in exstrophy: the first successful experimental study. J. Urol., **92:** 659, 1964.
25. WYBURN, G. M. The development of the infra-umbilical portion of the abdominal wall, with remarks on the aetiology of ectopia vesicae. J. Anat., **71:** 201, 1937.
26. UNSON, A. C., LATTIMER, J. K., AND MELICOW, M. M. Types of exstrophy of the urinary bladder and concomitant malformations. Pediatrics, **23:** 927, 1959.
27. SCORER, C. G. Incidence of incomplete descent of the testicle at birth. Arch. Dis. Child., **31:** 198, 1956.
28. MOORE, K. L., GRAHAM, M. A., AND BARR, M. L. Detection of chromosomal sex in hermaphrodites from skin biopsy. Surg. Gynec. Obstet., **96:** 641, 1953.
29. JONES, W. S. Obstetric significance of female genital anomalies. Obstet. Gynec. (N. Y.), **10:** 113, 1957.

30. Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., de Almeida, J. C., and Briggs, J. H. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet, **1:** 711, 1959.
31. Overzier, C. *Die Intersexualität*. G. Thieme, Stuttgart, 1961.
32. Greene, R., Mathews, D., Hughesden, P. E., and Howard, A. A case of true hermaphroditism. Brit. J. Surg., **40:** 263, 1954.

CAPITULO **12**

Sistema cardiovascular

DESARROLLO NORMAL DEL CORAZON

* **FORMACION DE VASOS SANGUINEOS:** *extraembrionarios; intraembrionarios*
* **FORMACION Y POSICION DEL TUBO CARDIACO:** *formación del asa cardiaca; desarrollo del seno venoso*
* **FORMACION DE LOS TABIQUES CARDIACOS:** *tabicación en aurícula y conducto auriculoventricular; tabicación de los ventrículos; tabicación de tronco arterioso y cono arterial o conus cordis*
* **FORMACION DE LAS VALVULAS CARDIACAS:** *válvulas auriculoventriculares; válvulas semilunares*

Formación de vasos sanguíneos

Vasos sanguíneos extraembrionarios

El sistema vascular del embrión humano aparece hacia la mitad de la tercera semana, cuando el embrión se torna incapaz de satisfacer sus necesidades nutritivas exclusivamente por la difusión. En esta etapa, las células del mesénquima en corion, pedículo de fijación y pared del saco vitelino proliferan y forman acúmulos celulares aislados, llamados *acúmulos angiógenos* (fig. 12-1).

Cuando ulteriormente se forma una luz en los acúmulos por aparición y confluencia de hendiduras intercelulares, las células centrales se despegan y convierten en células sanguíneas primitivas (fig. 12-2). Las células de situación periférica se aplanan y forman el revestimiento endotelial de los llamados *islotes sanguíneos*.[1, 2] De aquí en adelante, los islotes sanguíneos se acercan rápidamente entre sí por gemación de las células endoteliales y, después de experimentar fusión, forman una red plexiforme. Esta red se convierte, a su vez, en vasos sanguíneos de pequeño calibre, posiblemente por influencia de factores hemodinámicos.[3]

De esta manera, los acúmulos angiógenos en la pared del saco vitelino originan los vasos *onfalomesentéricos* o *vitelinos,* y los del corion los *vasos umbilicales* (fig. 12-3). Por evaginaciones ininterrumpidas, estos vasos extraembrionarios gradualmente se introducen en el embrión propiamente dicho.

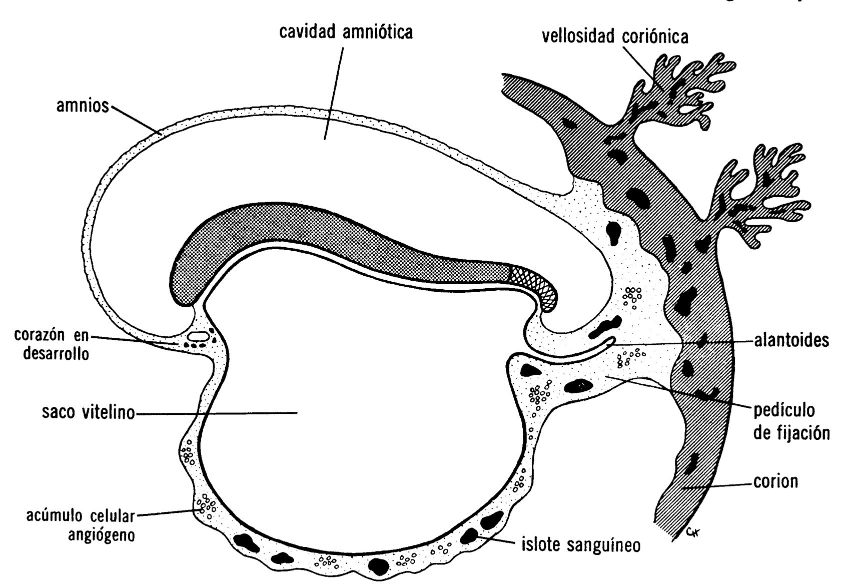


Fig. 12-1. *Formación de vasos sanguíneos extraembrionarios en corion, pedículo de fijación y pared del saco vitelino en un embrión presomita de 19 días, aproximadamente. (Según Keibel y Elze.) Adviértase la posición de la cavidad pericardiaca y del corazón en desarrollo.*

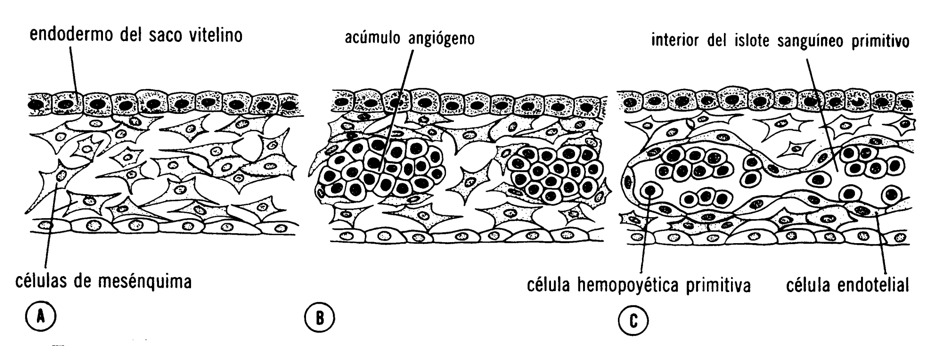


Fig. 12-2. *Periodos sucesivos de la formación de vasos sanguíneos en la pared del saco vitelino. A, Mesénquima indiferenciado. B, Formación de acúmulos angiógenos. C, Formación de islotes sanguíneos. Adviértase la diferenciación de las células del mesénquima en células hemopoyéticas primitivas y células endoteliales.*

Vasos sanguíneos intraembrionarios

Se suponía que los vasos sanguíneos intraembrionarios eran prolongaciones de los vasos extraembrionarios que se introducían en el embrión.[4] En la actualidad, se acepta que se desarrollan independientemente a partir de acúmulos angiógenos que aparecen en la hoja de mesodermo esplácnico en el embrión presomita avanzado (fig. 12-4, *B).*[5] En etapa inicial, los acúmulos están situados en los lados del embrión, pero rápidamente se extienden en dirección cefálica (fig. 12-4, *A).* Con el tiempo,

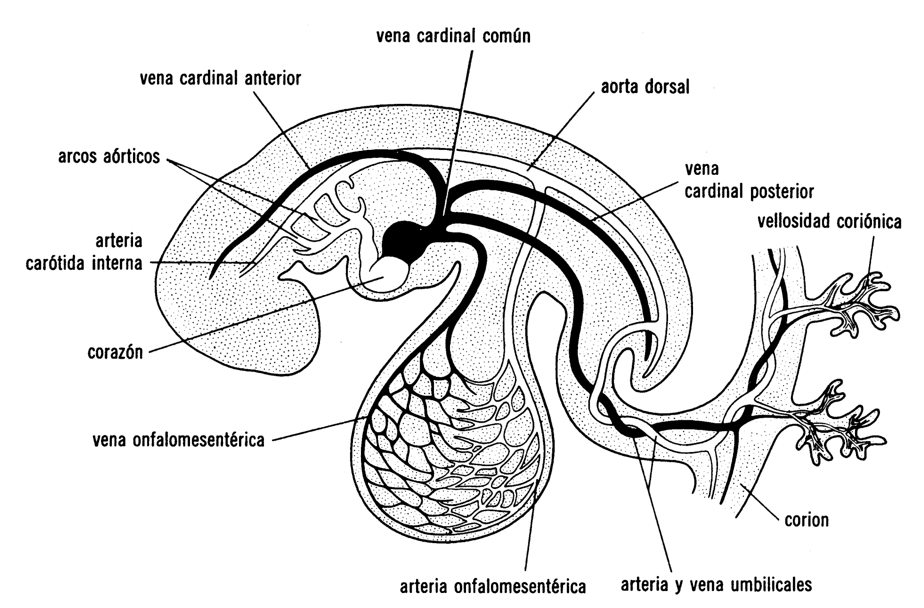


FIG. 12-3. *Esquema de los vasos sanguíneos intraembrionarios y extraembrionarios principales en un embrión de 4 mm (final de la cuarta semana); sólo se muestran los vasos del lado izquierdo del embrión.*

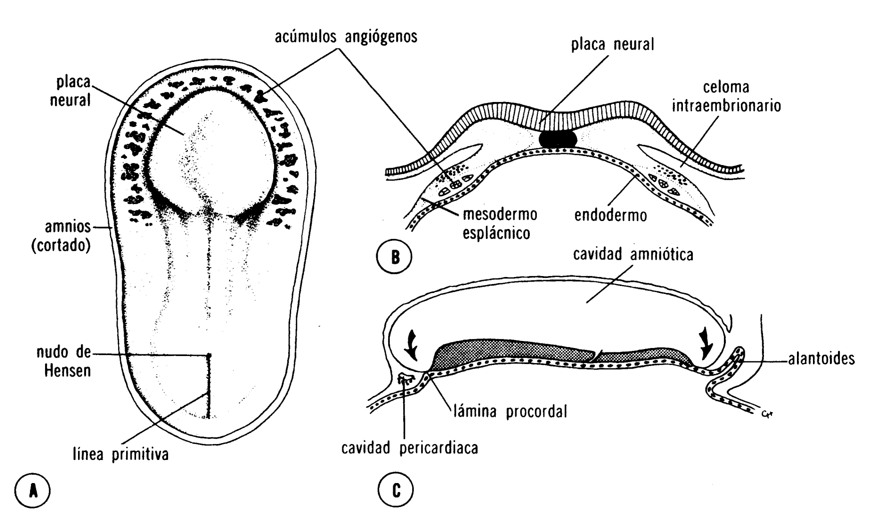


FIG. 12-4. A, *Embrión presomita avanzado (1.4 mm, aproximadamente), visto por su cara dorsal, después de quitar el amnios. Los acúmulos angiógenos, formados en el mesodermo esplácnico por delante de la placa neural y a cada lado del embrión, se advierten a través del ectodermo suprayacente y la hoja somática del mesodermo. (Según Davis, modificado.)* B, *Corte transversal por un embrión semejante, en el cual se advierte la posición de los acúmulos angiógenos en la hoja esplácnica del mesodermo.* C, *Corte cefalocaudal por un embrión de la misma edad, que muestra la posición de la cavidad pericardiaca y de los acúmulos de células angiógenas por delante de la lámina procordal.*

se canalizan, unen y forman un plexo de vasos sanguíneos de pequeño calibre.[2] El plexo adopta gradualmente forma en herradura (fig. 12-4, *A*). Las porciones laterales del plexo se funden en tubos endoteliales aislados pero la porción central conserva pasajeramente la distribución plexiforme. El celoma intraembrionario situado sobre esta porción anterior y central del plexo ulteriormente se convierte en cavidad pericardiaca (fig. 12-4, *C*). En consecuencia, en esta etapa de desarrollo la cavidad pericardiaca está situada por delante de la *lámina procordal*.

Además del plexo en herradura, aparecen bilateralmente otros acúmulos de células angiógenas, paralelos y cerca de la línea media del disco embrionario. Estos acúmulos también experimentan canalización y forman un par de vasos longitudinales, las *aortas dorsales*. En etapa ulterior, estos vasos adquieren conexión con el plexo en herradura que formará el tubo cardiaco.

Formación y posición del tubo cardiaco

La posición y la formación del tubo cardiaco son modificadas de manera intensa por fenómenos de crecimiento que ocurren en otros sitios del embrión. En etapa inicial, la porción central del plexo en herradura está situada por delante de la lámina procordal y de la placa neural (figs. 12-4, *C* y 5-9). Al cerrarse la placa neural y formarse ulteriormente las vesículas cerebrales, el sistema nervioso central crece muy rápidamente en dirección cefálica y se extiende sobre la región cardiógena central y la cavidad pericardiaca futura (figs. 12-5, *A, B,* 12-7 y 5-9). Durante el crecimiento, el cerebro en expansión rápida tira de la lámina procordal (membrana bucofaríngea futura) y la porción central de la placa cardiógena hacia adelante. El resultado es que la membrana bucofaríngea y la placa cardiógena, que incluye la porción

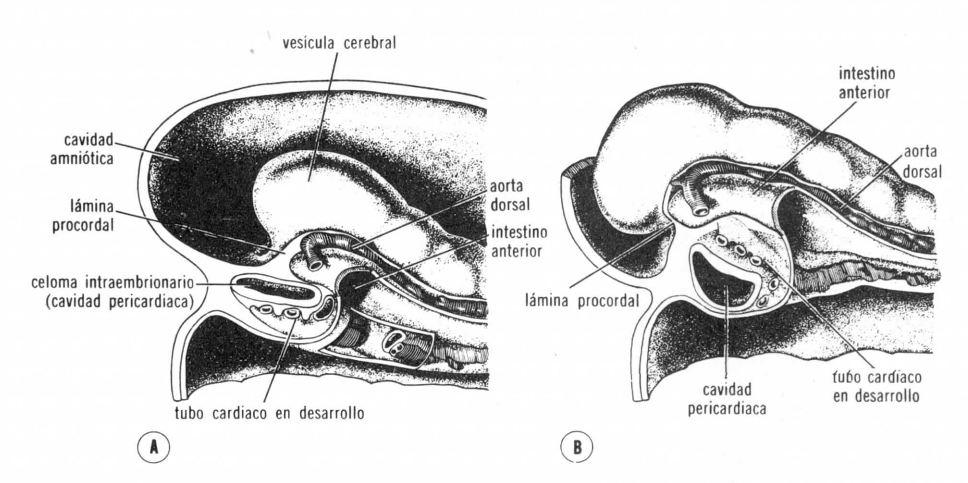


FIG. 12-5. *Esquemas que muestran el resultado del crecimiento rápido de las vesículas cerebrales sobre la posición de la cavidad pericardiaca y el tubo cardiaco en desarrollo. En etapa inicial, los acúmulos celulares angiógenos y la cavidad pericardiaca están situados por delante de la lámina procordal (figs. 12-1 y 12-4,* C). *A causa de la rotación sobre el eje transversal por la lámina procordal, el plexo cardiógeno por último se sitúa dorsalmente en relación con la cavidad pericardiaca.*

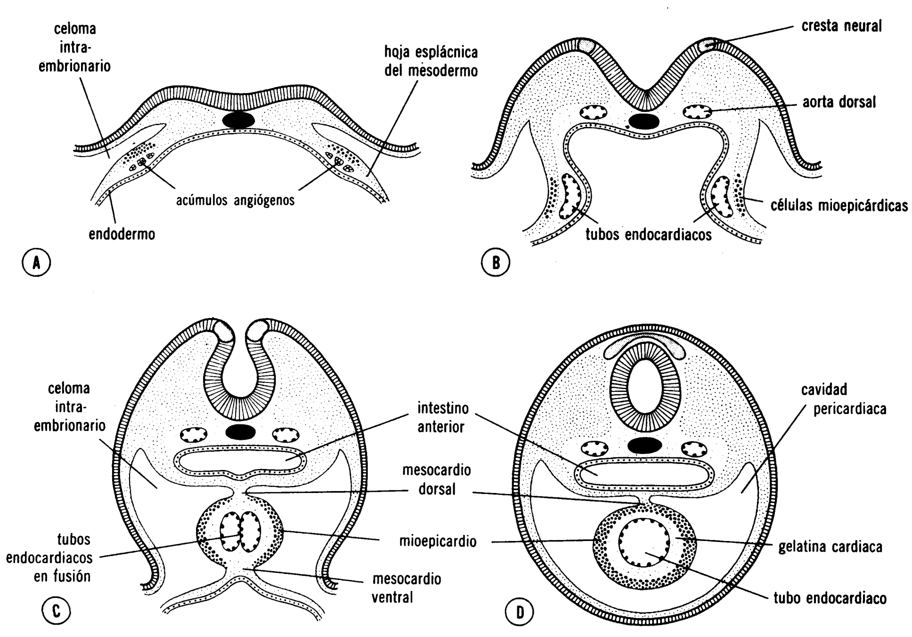


FIG. 12-6. *Esquemas de cortes transversales de embriones en diferentes etapas de desarrollo, para observar la formación del tubo cardiaco a partir de primordio doble.* A, *Embrión en periodo presomita inicial (alrededor de 17 días).* B, *Embrión en etapa avanzada de presomita (18 días, aproximadamente).* C, *Embrión de cuatro somitas (21 días, aproximadamente).* D, *Etapa de ocho somitas (22 días, más o menos). (Tomado de varios autores, con modificaciones.)*

pericardiaca del celoma intraembrionario, experimentan rotación de 180°, aproximadamente, sobre un eje transversal. En consecuencia, las porciones centrales de la placa cardiógena y la cavidad pericardiaca, que en etapa inicial estaban situadas dorsalmente a la placa bucofaríngea (fig. 12-4, *C*), se sitúan en sentido ventral y caudal a estas estructuras. De manera simultánea, el disco embrionario que al principio era plano se pliega en dirección transversal. Como resultado, los dos tubos cardiacos endoteliales laterales se acercan (fig. 12-6). Al aumentar el plegamiento lateral del embrión, los tubos endocardiacos experimentan fusión, comenzando en el extremo cefálico de la estructura en herradura original, y extendiéndose en dirección caudal; así se forma un tubo endocardiaco (fig. 12-6).[6]

El tubo cardiaco primitivo en desarrollo, situado en el mesodermo esplácnico de la cavidad pericardiaca o pericárdica, sobresale gradualmente en la misma. Este movimiento continúa hasta que el tubo cardiaco con su hoja del revestimiento se sitúa por completo dentro de la cavidad pericardiaca. El tubo sigue unido temporalmente al lado dorsal de la cavidad pericardiaca por un pliegue de tejido mesodérmico, el *pericardio dorsal* (figs. 12-6, *C, D* y 12-7). Nunca se forma pericardio ventral.

Mientras ocurren los fenómenos anteriores, el mesodermo adyacente a los tubos endocardiacos se engruesa gradualmente, y para la etapa en que los tubos se han fusionado los rodea en forma de *hoja epimiocárdica*

o *mioepicárdica* (fig. 12-6, *C, D*). Esta capa en periodo inicial está separada de la pared endotelial del tubo por una substancia gelatinosa, la *gelatina cardiaca*.[7] Más adelante, la gelatina es invadida por células de mesénquima. Por último, la pared del tubo cardiaco consiste en tres capas; a saber: 1) *endocardio,* que forma el revestimiento endotelial interno del corazón; 2) *miocardio,* que constituye la pared muscular, y 3) *epicardio* o *pericardio visceral,* que cubre el exterior del tubo.

El embrión tiene en este momento 23 días, aproximadamente, siete somitas y alrededor de 2.2 mm de longitud. El lapso entre la primera aparición de los vasos intraembrionarios y la formación del tubo cardiaco es de tres días, más o menos. Para entonces, el corazón comienza a latir.

Formación del asa cardiaca

En etapa inicial, el corazón forma un tubo recto dentro de la cavidad pericardiaca o pericárdica; la porción intrapericárdica consiste en la futura *porción bulboventricular.* La porción auricular y el seno venoso son formaciones pareadas y están fuera del pericardio en el mesénquima de un tabique transversal, el *septum transversum* (fig. 12-8, *A*).

En el desarrollo ulterior, la porción bulboventricular del tubo cardiaco crece mucho más rápidamente que la cavidad pericardiaca. Dado que los dos extremos están fijos a los tejidos adyacentes fuera de la cavidad pericardiaca, no puede alargarse el tubo en sentido longitudinal y se ve obligado a encorvarse. La porción cefálica del asa se dobla en dirección ventral y caudal, y algo a la derecha (fig. 12-8, *B, C*). En consecuencia, en el exterior se advierte el *surco bulboventricular,* mientras en el interior se forma un reborde o pliegue, el *pliegue bulboventricular* (fig. 12-10). Como segunda consecuencia del encorvamiento y la torsión, la *unión auriculoventricular* se sitúa al lado izquierdo de la cavidad pericardiaca, y el lado derecho está situado por el *bulbus cordis* muy alargado. Así, pues, el asa cardiaca consiste en rama cefálica o ascendente (bulbus cordis) y rama descendente formada por el ventrículo embrionario (figs. 12-8 y 12-9, *A*).

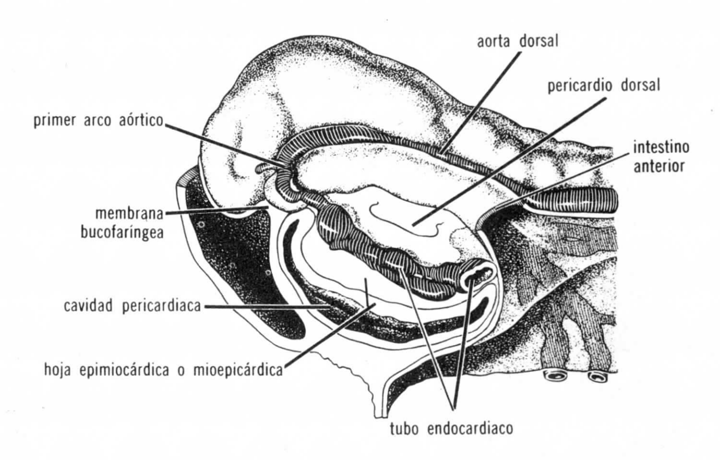


FIG. 12-7. *Dibujo del extremo cefálico de un embrión en etapa inicial de somita. El tubo endocardiaco en desarrollo y la capa que lo reviste sobresalen en la cavidad pericardiaca. Adviértase el mesocardio dorsal.*

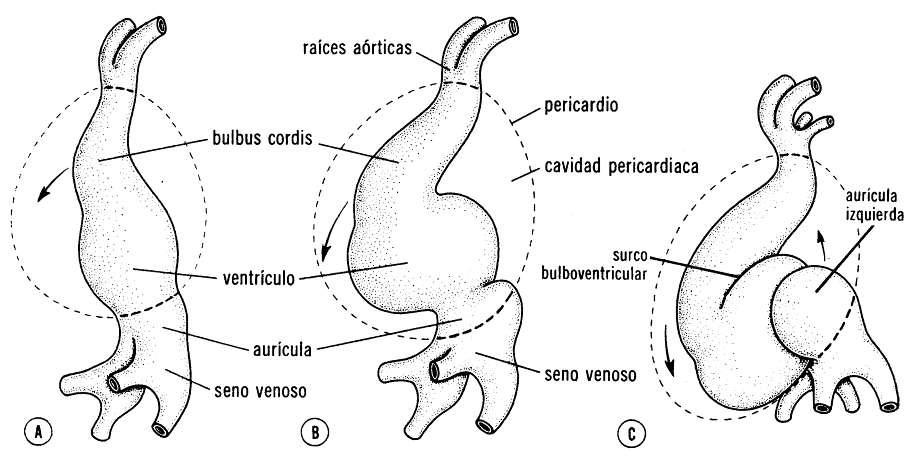


Fig. 12-8. *Formación del asa cardiaca.* A, *Embrión de ocho somitas.* B, *Embrión de 11 somitas.* C, *Embrión de 16 somitas. La línea de guiones indica el pericardio. Obsérvese que la aurícula adquiere gradualmente posición intrapericárdica. (Según Kramer, con modificaciones.)*

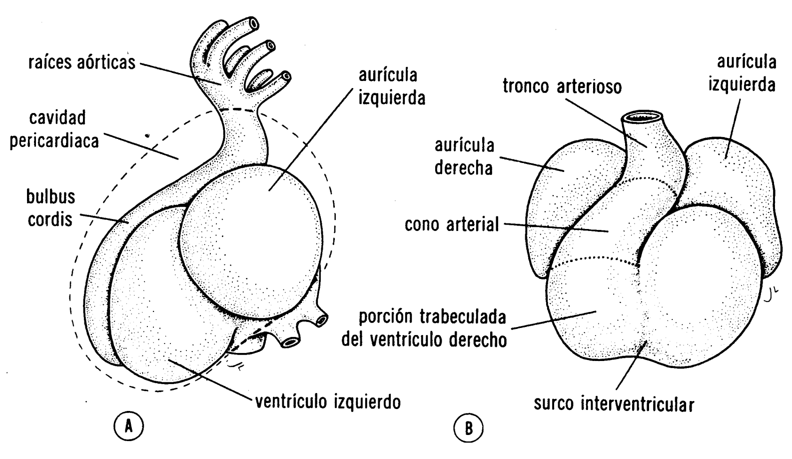


Fig. 12-9. *Corazón de un embrión de 5 mm (28 días, aproximadamente).* A, *Visto por el lado izquierdo.* B, *Visto por el frente. (Según Kramer, modificado.)*

Mientras se está formando el asa cardiaca, ocurren cambios notables y se advierten expansiones locales en toda la longitud del tubo. La porción auricular, que en etapa inicial es una estructura pareada situada fuera de la cavidad pericardiaca, forma una aurícula común al fusionarse los lados derecho e izquierdo. Durante la fusión, la aurícula queda incluida en la cavidad pericardiaca y se desplaza en dirección dorsocraneal (fig. 12-9, *A).*[8] En consecuencia, la *unión auriculoventricular* toma posición más craneal. Esta unión sigue siendo angosta y forma el *conducto auriculoventricular,* que conecta el lado izquierdo de la aurícula común y el ventrículo embrionario incipiente (fig. 12-10). La unión entre ventrículo y bulbus cordis, que en el exterior corresponde al *surco bulboventricular,* es estrecha y se llama *agujero interventricular*

primario. El bulbo aórtico o bulbus cordis, formado por la rama ascendente del asa cardiaca, es de escaso calibre en el tercio proximal. Esta zona formará la *porción trabeculada del ventrículo derecho* (figs. 12-9, *B* y 12-10). La porción media, llamada *conus cordis* o *cono arterial,* dará origen a los infundíbulos o cámaras de expulsión de ventrículos derecho e izquierdo. La porción distal del bulbo, el *tronco arterioso,* formará las raíces y la porción proximal de arterias aorta y pulmonar (fig. 12-9).

Hacia el final de la formación del asa, el tubo cardiaco de pared lisa comienza a producir trabéculas primitivas en dos zonas netas, proximal y distalmente al agujero interventricular primario (fig. 12-10). La porción auricular y las demás porciones del bulbus cordis siguen siendo pasajeramente de pared lisa. Aunque el corazón es aún un tubo, el aspecto externo ya sugiere su estado definitivo de cuatro cavidades. El ventrículo primitivo, que en esta etapa es trabeculado, se llama *ventrículo izquierdo primitivo,* pues formará la parte principal del ventrículo izquierdo definitivo. De manera análoga, el tercio proximal trabeculado del bulbus cordis puede llamarse *ventrículo derecho primitivo* (fig. 12-10).

La porción troncoconal del tubo cardiaco, situada en etapa inicial en el lado derecho de la cavidad pericardiaca, se desplaza poco a poco a posición más medial. Este cambio de posición resulta de que se forman dos dilataciones transversales que sobresalen a cada lado de bulbus cordis (figs. 12-9, *B* y 12-10). El tronco arterioso en esta etapa queda situado en una depresión entre las aurículas derecha e izquierda, y el cono arterial toma posición oblicua, situándose entre la raíz del ventrículo izquierdo primitivo y la pared anterointerna de la aurícula (figuras 12-9 y 12-10).

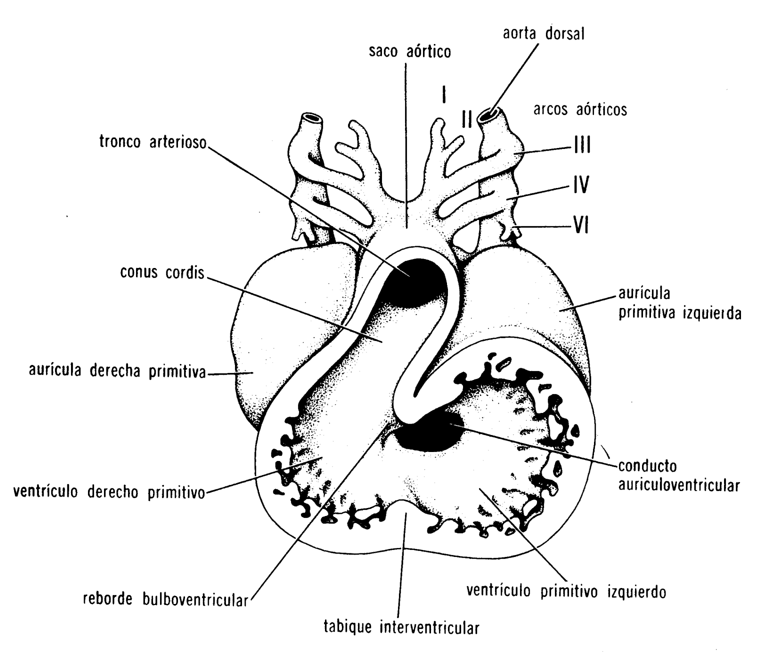


FIG. 12-10. *Corte frontal del corazón de un embrión de 6 mm, donde se advierten el agujero interventricular primario y la desembocadura de la aurícula en el ventrículo izquierdo primitivo. Adviértase el reborde bulboventricular.*

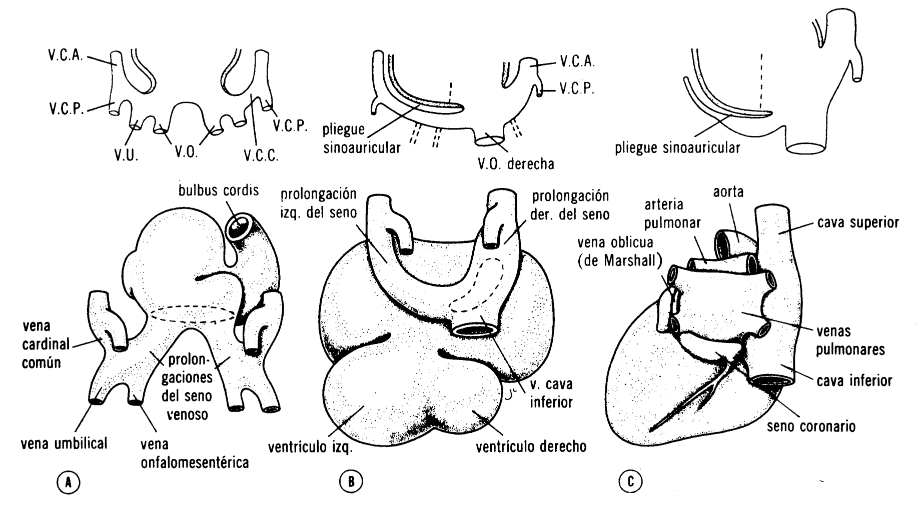


Fig. 12-11. *Tres etapas en el desarrollo del seno venoso y las grandes venas, vistas desde la cara dorsal del corazón, para apreciar la formación del seno coronario y la incorporación de la prolongación sinusal derecha en la pared de la aurícula derecha. Las líneas de guiones en* A *y* B *indican la desembocadura del seno venoso en la cavidad auricular.* A, *Embrión de 18 somitas (24 días, aproximadamente).* B, *Aproximadamente 35 días.* C, *En el neonato. Cada dibujo se acompaña de un esquema que muestra en corte transversal las grandes venas y la relación que guardan con la cavidad auricular. V.C.A., vena cardinal anterior; V.C.P., vena cardinal posterior; V.C.C., vena cardinal común; V.U., vena umbilical; V.O., vena onfalomesentérica (vitelina). (Tomado de varios autores, con modificaciones.)*

Desarrollo del seno venoso

Dado que el seno venoso contribuye en gran medida a la forma definitiva de la aurícula, es necesario describir brevemente su desarrollo.

El *seno venoso* sigue siendo estructura pareada más que cualquiera otra porción del tubo cardiaco. En el embrión de 4 mm, consiste en una *porción transversal* pequeña y *prolongaciones derecha* e *izquierda* (fig. 12-11, *A*). Cada prolongación recibe la sangre de tres venas importantes; a saber: la *vena vitelina* u *onfalomesentérica;* 2) la *vena umbilical,* y 3) la *vena cardinal común.* En etapa inicial, la comunicación entre la porción transversal del seno y la aurícula es amplia; sin embargo, en breve la entrada del seno se torna angosta y se desplaza hacia la derecha a causa de que surge un repliegue profundo, el *pliegue sinoauricular,* que separa la porción izquierda del seno venoso del lado izquierdo de la aurícula (fig. 12-11, *B*). Al obliterarse la vena umbilical izquierda en el periodo de 5 mm, y la vena onfalomesentérica en el periodo de 7 mm, la prolongación sinusal izquierda pierde rápidamente importancia. Cuando, por último, se oblitera la vena cardinal común izquierda en el periodo de 60 mm de longitud (10 semanas), la porción distal de la prolongación sinusal izquierda forma la *vena oblicua de la aurícula izquierda* o *de Marshall,* y la porción proximal de la prolongación y la porción transversal del seno se convierten en el seno coronario (fig. 12-11, *C*).[9]

Al obliterarse las venas del lado izquierdo, la prolongación sinusal derecha y las venas correspondientes aumentan mucho de volumen. En etapa ulterior, la prolongación derecha, que forma la única comunicación entre el seno venoso y la aurícula originales, queda incluida gradualmente en la aurícula derecha (fig. 12-11, *C*). Su desembocadura, el *orificio sinoauricular,* está limitada a cada lado por un pliegue valvular, las *válvulas venosas derecha* e *izquierda* (fig. 12-12, *A*). Del lado derecho, el repliegue está constituido por un pliegue sinoauricular. En el lado izquierdo del orificio se produce un pliegue mucho menor, la *válvula venosa izquierda;* en dirección dorsocraneal, estas válvulas se fusionan y forman una prominencia llamada *septum spurium* (fig. 12-12, *A*). En etapa inicial, las válvulas son grandes, pero cuando la prolongación sinusal derecha queda incluida por completo en la aurícula, la válvula venosa izquierda y el *septum spurium* se fusionan con el tabique interauricular en desarrollo (fig. 12-12, *B*). La porción superior de la válvula venosa derecha desaparece por completo; la porción inferior se fusiona localmente con el tabique, que se desarrolla entre el orificio de la vena onfalomesentérica (vena cava inferior) y el orificio del seno coronario. El resto de la válvula se divide en dos porciones; a saber: 1) la *válvula de la vena cava inferior* o *válvula de Eustaquio,* y 2) la *válvula del seno coronario* o *válvula de Tebesio* (fig. 12-12, *B*).

Formación de los tabiques cardiacos

Los principales tabiques del corazón se forman entre el vigésimo séptimo y el trigésimo séptimo días de desarrollo, cuando el embrión aumenta de longitud desde 5 mm hasta 16 a 17 mm, aproximadamente. Antes de explicar la formación de cualquier tabique particular, revisaremos brevemente los métodos por los cuales puede formarse una separación.

Un mecanismo, que se considera el más corriente, entraña dos masas de crecimiento activo de tejido que se acercan entre sí hasta que se fusionan, lo cual divide el interior en dos conductos. Este tabique no tiene que nacer de dos masas celulares opuestas, sino puede ser formado por

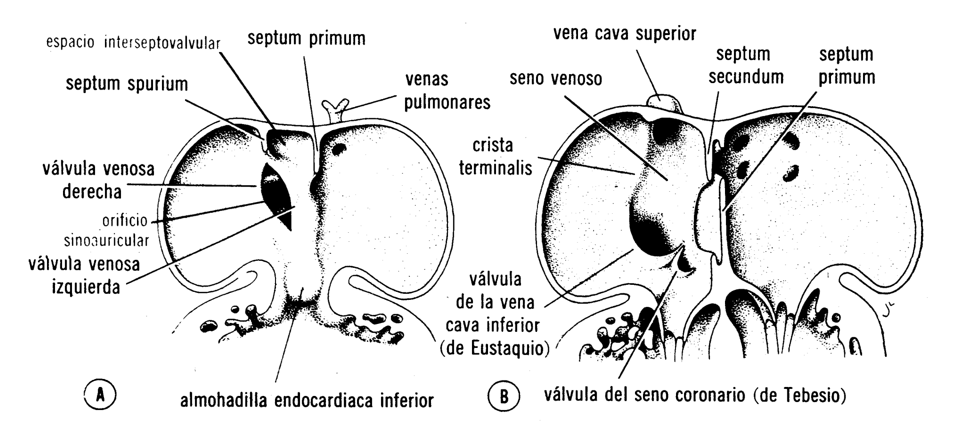


FIG. 12-12. *Cortes frontales del corazón a nivel del conducto auriculoventricular, vistos por su cara ventral, para observar el desarrollo de las válvulas venosas.* A, *Periodo de 7 a 8 mm (5 semanas).* B, *Neonato. (Según His, con modificaciones.)*

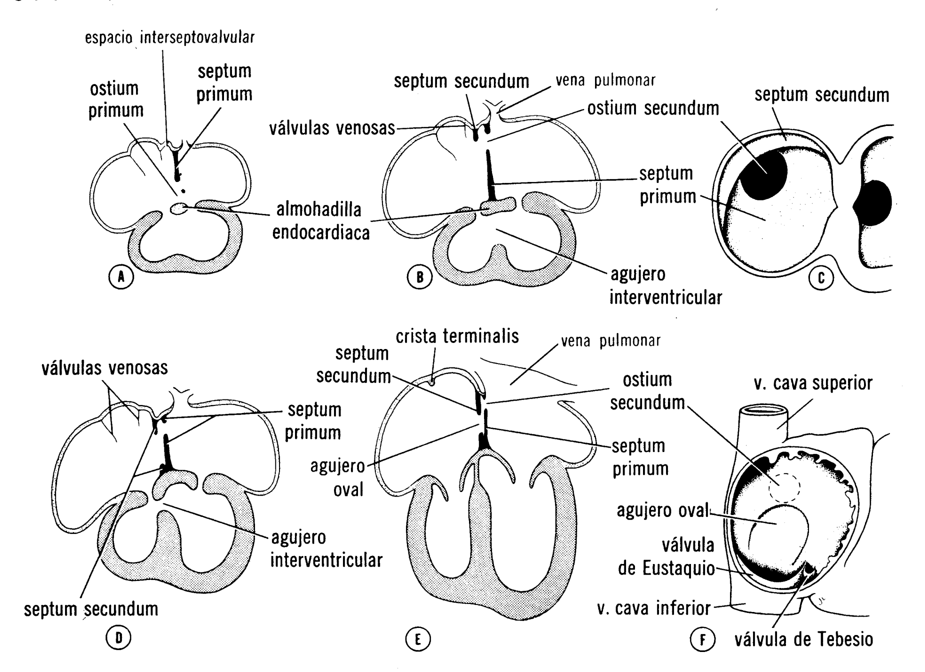


FIG. 12-13. *Esquema de los tabiques interauriculares en varias etapas de desarrollo.* A, *6 mm (30 días, aproximadamente).* B, *9 mm (33 días, más o menos).* C, *La misma edad que en* B, *pero visto desde la derecha.* D, *14 mm (37 días, aproximadamente).* E, *Neonato.* F, *Tabique interauricular en el neonato, visto por el lado derecho.*

crecimiento activo de una masa celular que sigue expandiéndose hasta alcanzar el lado opuesto de la cavidad. Este tipo de formación de tabique exige como requisito básico la proliferación celular.

El otro mecanismo por virtud del cual puede formarse un tabique difiere por completo y no entraña proliferación celular. Cuando, por ejemplo, dejara de crecer una banda angosta de tejido en la pared de la aurícula o el ventrículo, en tanto que las regiones a cada lado crecieran rápidamente, se formaría un pliegue angosto entre las dos zonas en crecimiento. Al continuar el crecimiento de estas porciones en expansión a ambos lados de la región angosta, las dos paredes se acercan entre sí y por último experimentan fusión; en caso de ocurrir lo anterior, las paredes fusionadas formarían un tabique; sin embargo, es patente que el tabique nunca dividiría por completo la cavidad original, pues quedaría un conducto comunicante de escaso calibre entre las dos porciones que se expanden. El conducto u orificio de esta índole pudiera ser cerrado secundariamente por tejido que proviene de los tejidos adyacentes en proliferación.

Tabicación en aurícula y conducto auriculoventricular

A causa del crecimiento de la aurícula a cada lado del tronco arterioso (fig. 12-10), se forma una depresión en el techo de la aurícula común; al profundizarse esta depresión, en el interior de la aurícula aparece una cresta más o menos falciforme; la cresta probablemente

sea formada por fusión de las paredes adyacentes en oposición de la aurícula, y se considera que corresponde a la primera porción del *septum primum* (figs. 12-12, *A* y 12-13, *A*). Los dos extremos de la cresta se extienden en dirección de las almohadillas endocardiacas formadas en el conducto auriculoventricular. El orificio que comunica las aurículas primitivas derecha e izquierda es el *ostium primum* (fig. 12-13, *A*). Al continuar el desarrollo, se advierten prolongaciones de las almohadillas endocardiacas superior e inferior que crecen siguiendo el borde del septum primum y poco a poco cierran el ostium primum. Este fenómeno llega a su fin en embriones de 10 mm, aproximadamente; sin embargo, antes de terminar el cierre, aparecen perforaciones en el septum primum; al experimentar fusión, se forma el *ostium secundum,* lo cual asegura comunicación libre entre las aurículas primitivas derecha e izquierda (fig. 12-13, *B*).

La incorporación de la prolongación sinusal derecha en la aurícula derecha, y de la vena pulmonar común en la aurícula izquierda, tiene papel importante en la formación del *ostium secundum.* En etapa inicial, el espacio entre septum spurium y septum primum, llamado *espacio interseptovalvular,* es una formación sobresaliente (figs. 12-12, *A* y 12-13, *A*). Al crecer la cavidad de la aurícula derecha a causa de la prolongación sinusal, el techo del espacio interseptovalvular se pliega, y de ello resulta un nuevo tabique, el *septum secundum* (figs. 12-12, *B* y 12-13, *C*). Este tabique nunca forma una separación completa en la cavidad auricular, sino posee borde libre cóncavo (fig. 12-13, *C*). El segmento anterior crece y desciende hacia el tabique en el conducto auriculoventricular.[9, 10] Durante el desarrollo ulterior, la válvula venosa izquierda y el septum spurium se acercan y fusionan en el lado derecho del septum secundum, de manera que lo refuerzan y amplían (fig. 12-12). Por último, el borde libre cóncavo del septum secundum se superpone al ostium secundum, y la comunicación de las dos cavidades auriculares consiste en una hendidura oblicua y alargada, llamada *agujero oval* (fig. 12-13, *E, F*). Después del nacimiento, cuando comienza la circulación pulmonar y aumenta la presión en la aurícula izquierda, el borde superior del septum primum experimenta compresión contra el septum secundum, lo cual oblitera el agujero oval y separa las aurículas derecha e izquierda. En 20 por 100 de los casos, aproximadamente, la fusión del septum primum y el septum secundum es incompleta, y queda una hendidura oblicua y de escaso calibre que comunica las dos aurículas. Este estado se llama *permeabilidad a la sonda* del agujero oval.

En tanto que la aurícula primitiva derecha crece por incorporación de la prolongación sinusal derecha, la aurícula primitiva izquierda también aumenta mucho de volumen. Una vena pulmonar embrionaria aparece como evaginación de la pared auricular izquierda posterior, inmediatamente a la izquierda del septum primum (fig. 12-13).[8, 11, 12] Esta vena establece conexión con el plexo venoso esplácnico en la región de las yemas pulmonares que se desarrollan. Al continuar el crecimiento, la vena pulmonar primitiva y parte de sus ramas quedan incluidas en la aurícula izquierda, lo cual origina la porción extensa y de pared lisa de la aurícula del adulto. En el corazón completamente desarrollado, la aurícula izquierda embrionaria original corresponde a muy poco más que la orejuela trabeculada. La porción intrapulmonar del seno venoso esplácnico por último pierde las conexiones con las venas del circuito mayor y drena exclusivamente por virtud de las venas pulmonares. Del lado opuesto, la aurícula derecha embrionaria original se convierte en

la orejuela auricular derecha que contiene los músculos pectinados o pectíneos.

Al tiempo que ocurren el crecimiento y la formación del tabique en las aurículas, aparecen dos rebordes mesenquimatosos, las *almohadillas endocardiacas auriculoventriculares,* en los bordes superior e inferior del conducto auriculoventricular (figs. 12-10 y 12-14). En esta etapa (5 mm) el conducto auriculoventricular comunica exclusivamente con el ventrículo izquierdo primitivo, y está separado del bulbus cordis por el *reborde bulboventricular* o *conoventricular* (fig. 12-10). Este reborde tendrá que retroceder para permitir que la sangre que viene del conducto auriculoventricular entre directamente en el ventrículo derecho primitivo (porción proximal del bulbus cordis). En el periodo de 9 mm, el extremo posterior del reborde termina casi a mitad de la distancia siguiendo la base de la almohadilla endocardiaca superior, y es mucho menos notable que antes (fig. 12-14). En consecuencia, este reborde parece desplazarse a la izquierda y poco a poco desaparece. Dado que el conducto auriculoventricular crece simultáneamente a la derecha, la sangre que pasa por el orificio auriculoventricular puede llegar en esta etapa directamente a los ventrículos primitivo izquierdo y derecho. Una consecuencia ulterior de que desaparezca el reborde bulboventricular es que el ventrículo izquierdo primitivo comunica con la porción posterointerna del cono arterial por virtud del agujero interventricular primario (ver más adelante) (fig. 12-14).

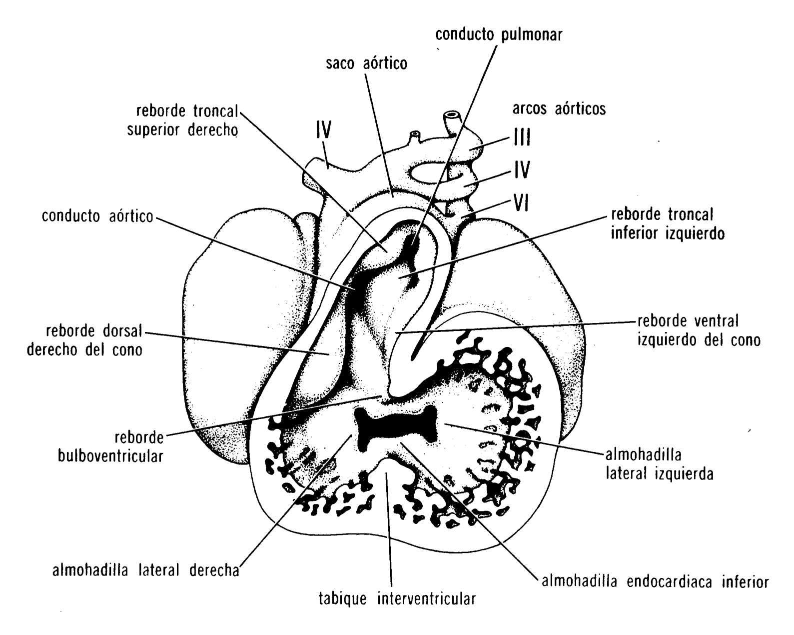


FIG. 12-14. *Corte frontal del corazón de un embrión de 9 mm; en este periodo de desarrollo, la sangre de la cavidad auricular llega al ventrículo primitivo izquierdo y también al ventrículo primitivo derecho. Adviértase la aparición de las almohadillas en el conducto auriculoventricular. Se aprecian con claridad las tumefacciones o rebordes en el tronco y el cono.*

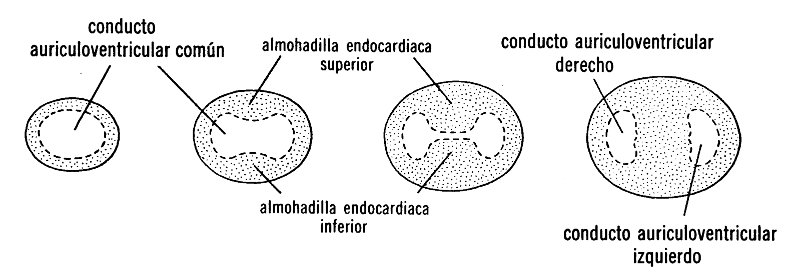


FIG. 12-15. *Formación del tabique en el conducto auriculoventricular. De izquierda a derecha, periodos de 4, 6, 9 y 12 mm, respectivamente. El orificio, en etapa inicial circular, se ensancha poco a poco en dirección transversal.*

Además de las almohadillas endocardiacas inferior y superior, en los bordes derecho e izquierdo del conducto aparecen dos almohadillas adicionales, las *almohadillas auriculoventriculares laterales* (fig. 12-14). Las almohadillas principales, mientras tanto, sobresalen más aún hacia el interior de la cavidad, y en el periodo de embrión de 10 mm se fusionan, lo cual origina división del conducto en orificios auriculoventriculares derecho e izquierdo (fig. 12-15). Al propio tiempo, las almohadillas comienzan a encorvarse, de manera que son cóncavas hacia los ventrículos y convexas hacia las aurículas (fig. 12-13, *E*). El borde libre del tabique interauricular se une al lado convexo de las almohadillas endocardiacas fusionadas, lo cual cierra el *foramen primum* (figura 12-13).

Tabicación de los ventrículos

En el embrión de 5 mm, la comunicación entre el ventrículo primitivo izquierdo y el ventrículo primitivo derecho (porción proximal del bulbus cordis) está formada por el *agujero interventricular primario* (fig. 12-10). Este agujero está limitado hacia abajo por el tabique interventricular muscular, y hacia arriba y atrás por el reborde bulboventricular; los dos se continúan mutuamente y forman un anillo alrededor del agujero interventricular primario.

Hacia el final de la cuarta semana, los dos ventrículos primarios comienzan a dilatarse, lo cual depende de crecimiento constante del miocardio en el exterior, y de formación ininterrumpida de divertículos y trabéculas en el interior (figs. 12-10, 12-14 y 12-16). Si el miocardio creciera en el exterior sin formarse trabéculas en el interior, se tornaría demasiado grueso y compacto. Así, pues, los ventrículos del corazón del embrión consisten en una masa voluminosa de trabéculas y una capa externa relativamente delgada y compacta.

Las paredes internas de los ventrículos en dilatación se unen y poco a poco se fusionan, lo cual forma la porción principal del *tabique interventricular muscular* (fig. 12-16). En ocasiones, la fusión entre las dos paredes es incompleta, lo cual se manifiesta en una hendidura apical más o menos profunda entre los dos ventrículos.

Tabicación de tronco arterioso y conus cordis

En el embrión de 6 mm, aproximadamente, aparece un par de rebordes en oposición en la porción cefálica del tronco arterioso; estos

rebordes, los rebordes troncales, están situados en la pared superior derecha *(reborde troncal superior derecho)* y en la pared inferior izquierda *(reborde troncal inferior izquierdo)* (fig. 12-14). Rápidamente crecen, se ponen en contacto, se fusionan y forman el *tabique troncal,* que divide al tronco arterioso en *conducto aórtico* y *conducto pulmonar.* El reborde troncal superior derecho crece distalmente y a la izquierda, y el reborde inferior izquierdo crece distalmente y hacia la derecha. Así, pues, al crecer en dirección del saco troncoaórtico o aorticotroncal, estas tumefacciones se tuercen una sobre la otra.

El *saco troncoaórtico* o *aorticotroncal* está formado por la porción más distal del tronco no dividido y el saco aórtico adyacente, del cual se originan los seis arcos aórticos (fig. 12-14). Al continuar el desarrollo, los orígenes de los cuartos arcos aórticos (que guardan íntima relación con el origen común de los tres primeros arcos) se desplazan algo a la derecha, y los orígenes de los sextos arcos se desplazan a la izquierda (fig. 12-14). De ello resulta que los orígenes de los sextos arcos se alinean con el conducto pulmonar, y los del cuarto arco con el conducto aórtico. Al propio tiempo, la pared dorsal del saco troncoaórtico forma un tabique corto y bastante grueso entre los orígenes de los cuartos y los sextos arcos, el llamado *tabique aorticopulmonar.* El borde de este tabique se acerca al reborde distal del tabique del tronco y se fusiona con él. La tabicación de la zona troncoaórtica es completa en este momento, y la forma en que lo anterior ocurre explica, en parte, el curso espiral de la aorta y la arteria pulmonar que se tuercen una sobre la otra.

Aproximadamente en la época en que aparecen los rebordes troncales, se presentan tumefacciones semejantes a lo largo de las paredes dorsal derecha y ventral izquierda del *conus cordis* o *cono arterial* (fig. 12-14). En etapa inicial, crecen más lentamente que los rebordes

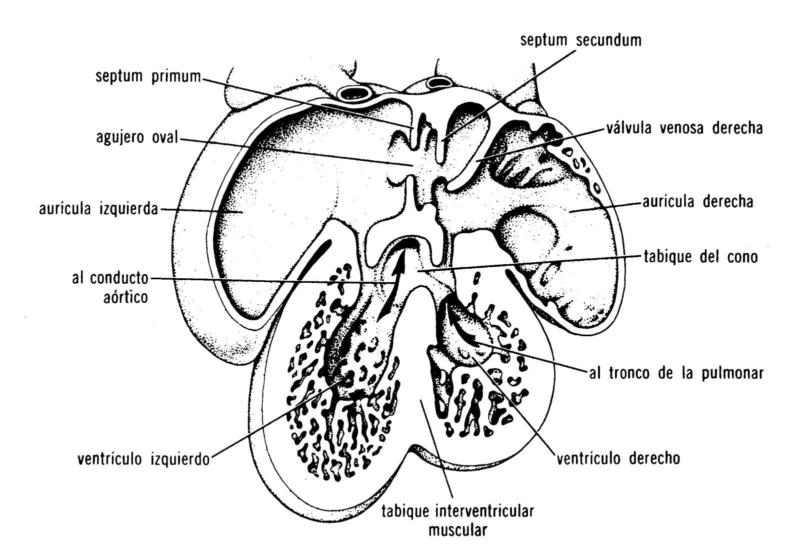


Fig. 12-16. *Corte frontal del corazón de un embrión de 15 mm; el tabique del cono ha terminado de formarse, y la sangre del ventrículo izquierdo entra en la aorta. Obsérvense los tabiques en la región auricular.*

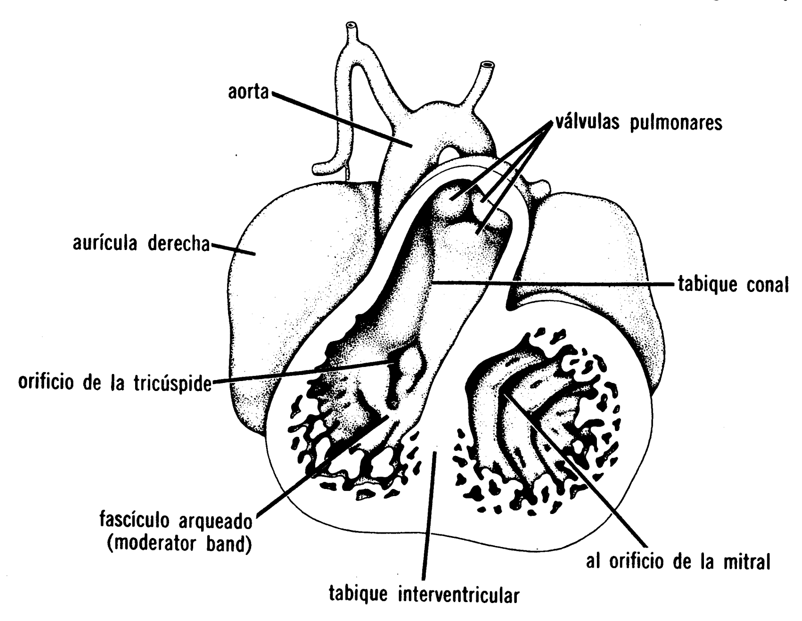


FIG. 12-17. *Corte frontal del corazón de un embrión de 16 mm; adviértanse el tabique del cono y el sitio de las válvulas pulmonares.*

troncales, pero después que se ha completado el tabique del tronco, las tumefacciones del cono se acercan entre sí y en dirección distal hacia el tabique del tronco. El *reborde dorsal derecho del cono* se continúa con el *reborde troncal superior derecho,* y el *reborde ventral izquierdo del cono* se continúa con el *reborde troncal inferior izquierdo* (fig. 12-14). En el embrión de 7 mm, el extremo proximal del reborde dorsal derecho del cono termina a la derecha de la almohadilla lateral derecha del conducto auriculoventricular, y está separado del mismo por un surco (fig. 12-14). Esta posición gradualmente se modifica a causa de crecimiento y desplazamiento a la derecha del conducto auriculoventricular. Por último, el reborde dorsal derecho del cono termina en el borde superior del orificio auriculoventricular derecho. A la derecha, se confunde con la almohadilla derecha, y a la izquierda con el tubérculo derecho de la almohadilla endocardiaca superior. El reborde ventral izquierdo del cono se extiende proximalmente siguiendo el lado derecho de la porción superior de la banda septal (fig. 12-17).

Cuando han experimentado fusión los dos rebordes del cono, el tabique divide al cono en porción anterolateral, que junto con el ventrículo derecho primitivo forma el *ventrículo derecho definitivo* (figuras 12-16 y 12-17). La porción posterointerna del cono se continúa con el ventrículo primitivo izquierdo, y se forma el *ventrículo izquierdo definitivo.*

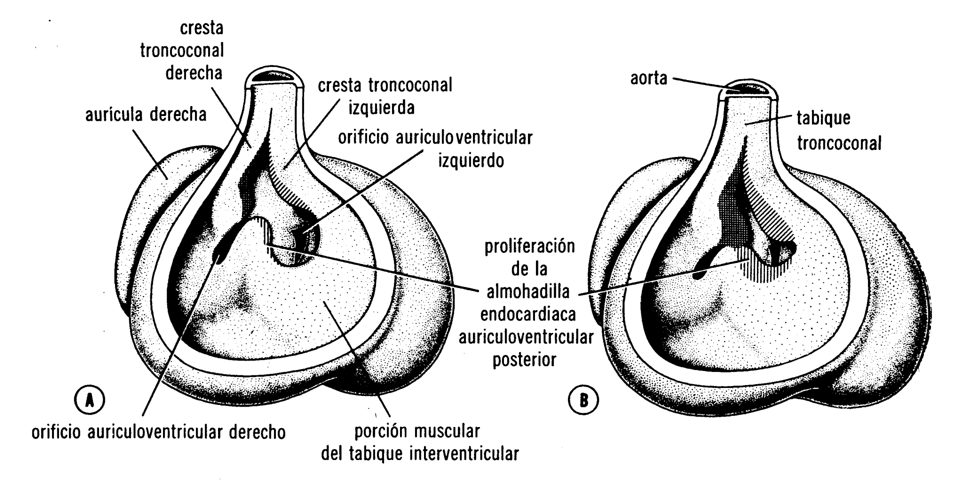
El agujero interventricular extenso, que se observa por arriba de la porción muscular del tabique interventricular, disminuye de calibre al llegar a su fin la formación del tabique conal (fig. 12-16). Al continuar el desarrollo, este agujero se cierra por virtud de evaginación de tejido de la almohadilla endocardiaca inferior, que sigue la porción supe-

rior del tabique interventricular muscular (fig. 12-18).[13] Este tejido experimenta fusión con las porciones colindantes del tabique conal. Después de cierre completo del agujero interventricular secundario esta zona es bastante gruesa, y sólo ulteriormente una parte se torna delgada y fibrosa, lo cual forma la *porción membranosa del tabique interventricular*.

Formación de las válvulas cardíacas

Válvulas auriculoventriculares

Después que la fusión de las almohadillas endocardiacas ha dividido al conducto auriculoventricular en orificios derecho e izquierdo (figu-



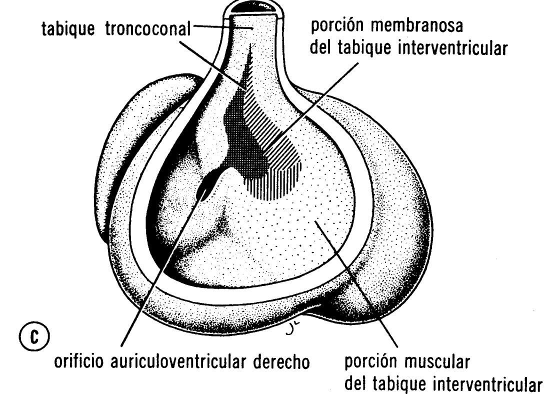


FIG. 12-18. *Desarrollo de las crestas troncoconales y cierre del agujero interventricular. La proliferación de las crestas troncoconales derecha e izquierda, sumada a la proliferación de la almohadilla auriculoventricular posterior, por último cierra el agujero interventricular y forma la porción membranosa del tabique interventricular.* A, *Embrión de seis semanas (12 mm).* B, *Comienzo de la séptima semana (14.5 mm).* C, *Final de la séptima semana (20 mm). (Según Hamilton, Boyd y Mossman, con modificaciones.)*

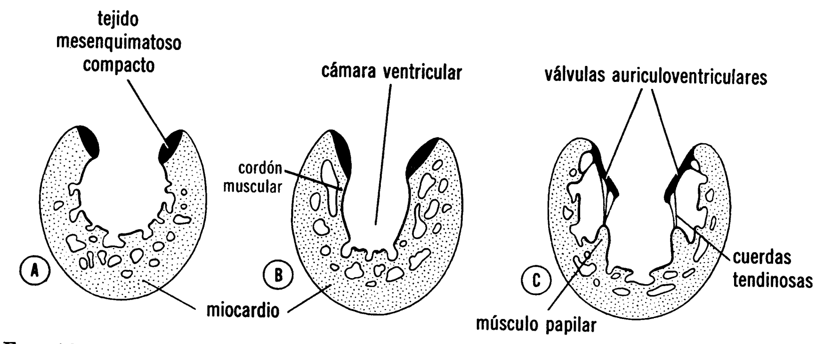


FIG. 12-19. *Formación de las válvulas auriculoventriculares y las cuerdas tendinosas. Adviértase que las valvas se excavan en el lado ventricular, pero quedan unidas a la pared del ventrículo por las cuerdas tendinosas. (Según Gegenbauer, con modificaciones.)*

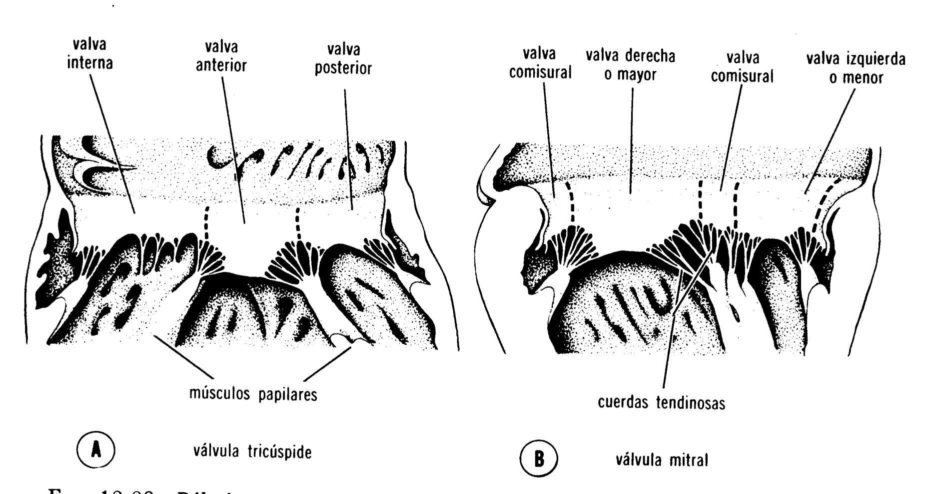


FIG. 12-20. *Dibujos que muestran la relación que guardan los músculos papilares con las válvulas tricúspide y mitral. Adviértanse las valvas comisurales en la válvula mitral.*

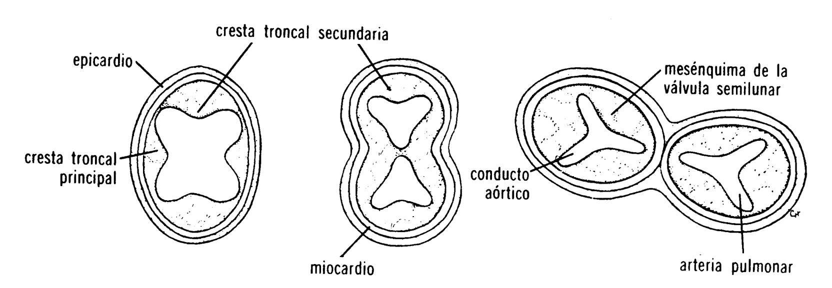


FIG. 12-21. *Cortes transversales que pasan por el tronco arterioso a nivel de las válvulas semilunares, en la quinta, la sexta y la séptima semanas de desarrollo (A, B y C, respectivamente). (Según Kramer.)*

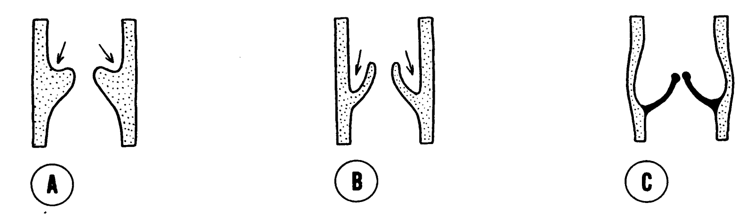


FIG. 12-22. *Cortes longitudinales por las válvulas semilunares. De izquierda a derecha, sexta, séptima y novena semanas de desarrollo.*

ra 12-15), cada orificio es rodeado por proliferaciones localizadas de tejido mesenquimatoso (fig. 12-19, *A*). Ulteriormente, el tejido situado en la superficie ventricular de estas proliferaciones se excava, y las valvas neoformadas quedan unidas a la pared ventricular únicamente por cordones musculares (fig. 12-19, *B*). Por último, el tejido muscular en los cordones del lado ventricular de las valvas degenera y es substituido por tejido conectivo compacto. En esta etapa, las válvulas consisten en tejido conectivo revestido de endocardio, y están unidas a trabéculas engrosadas en la pared del ventrículo, los *músculos papilares,* por virtud de *cuerdas tendinosas* (figs. 12-19, *C* y 12-20). De esta manera, en el conducto auriculoventricular izquierdo se forman dos hojuelas valvulares, que constituyen la *válvula bicúspide* o *mitral,* y tres valvas del lado derecho, las cuales forman la *válvula tricúspide* (fig. 12-20).

Válvulas semilunares

Cuando la tabicación del tronco casi ha terminado, se advierte el primordio de las válvulas semilunares en forma de pequeños tubérculos; se advierten en los rebordes principales del tronco, y se asigna uno de cada par a los conductos pulmonar y aórtico, respectivamente (figura 12-21). Enfrente de los rebordes fusionados del tronco, aparece un tercer tubérculo en ambos conductos; gradualmente los tubérculos experimentan excavación en la cara superior, lo cual origina las *válvulas semilunares* (fig. 12-22). Este fenómeno ya está bastante avanzado en el embrión de 16 mm, y en el de 40 mm casi ha llegado a su fin.

Bibliografía

1. EVANS, H. M. The development of the vascular system. In *Manual of Human Embryology*, edited by F. Keibel and F. P. Mall. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1912.
2. REAGAN, F. P. Experimental studies on the origin of vascular endothelium and of erythrocytes. Amer. J. Anat., **21:** 39, 1917.
3. HUGHES, A. F. W. The histogenesis of the arteries of the chick embryo. J. Anat., **77:** 266, 1943.
4. HIS, W. Lecithoblast und Angioblast der Wirbeltiere. Abhandl. Math.-Phys. Kl. Sachs. Akad. Wiss. Leipzig, **26:** 173, 1900.
5. MCCLURE, C. F. W. The endothelial problem. Anat. Rec., **22:** 219, 1921.
6. GOSS, C. M. The development of the median coordinated ventricle from the lateral hearts in rat embryos with three to six somites. Anat. Rec., **112:** 761, 1952.

7. KRAMER, T. C. The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in the human heart. Amer. J. Anat., **71:** 343, 1942.
8. LOS, J. A. The development of the pulmonary veins and the coronary sinus in the human embryo. Doctoral thesis, University of Leyden, 1958.
9. ODGERS, P. N. B. The formation of the venous valves, the foramen secundum and the septum secundum in the human heart. J. Anat., **69:** 412, 1935.
10. VAN MIEROP, L. H. S., ALLEY, R. D., KAUSEL, M. W., AND STRANAHAN, A. The anatomy and embryology of endocardial cushion defects. J. Thor. Cardiov. Surg., **43:** 71, 1962.
11. AUER, J. The development of the human pulmonary veins and its major variations. Anat. Rec., **101:** 581, 1948.
12. NEILL, C. A. Development of the pulmonary veins. Pediatrics, **18:** 880, 1956.
13. ODGERS, P. N. B. The development of the pars membranacea septi in the human heart. J. Anat., **72:** 247, 1939.

DESARROLLO ANORMAL DEL CORAZON

* **ANOMALIAS DEL TABIQUE INTERAURICULAR:** *permeabilidad a la sonda; defecto del ostium secundum; aurícula común; cierre prematuro del agujero oval*
* **ANOMALIAS DEL CONDUCTO AURICULOVENTRICULAR:** *conducto auriculoventricular persistente; defecto del ostium primum; atresia tricuspídea*
* **ANOMALIAS DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR:** *defecto del tabique membranoso; ventrículo común*
* **ANOMALIAS DEL TRONCO Y EL CONO:** *tetralogía de Fallot; tronco arterioso persistente; transposición de los grandes vasos*
* **ANOMALIAS DE LAS VALVULAS SEMILUNARES:** *estenosis y atresia valvulares pulmonares; estenosis y atresia valvulares aórticas*
* **ANOMALIAS EN LA POSICION DEL CORAZON:** *dextrocardia; ectopia cardiaca*
* **CAUSAS DE ANOMALIAS CARDIOVASCULARES:** *medio fetal; factores genéticos; malformaciones experimentales*

Anomalías del tabique interauricular

El septum primum y el septum secundum suelen fusionarse y no queda comunicación alguna entre las aurículas derecha e izquierda. Sin embargo, en 20 a 25 por 100 de los corazones de adulto, puede introducirse una sonda por el agujero oval oblicuamente hacia abajo, de la aurícula derecha a la izquierda. Este estado, llamado *permeabilidad a la sonda del agujero oval,* no suele permitir la desviación intracardiaca de sangre. Dado que ocurre frecuentemente en corazones por lo demás normales, no se considera anomalía verdadera.[1]

Una anomalía más grave es el defecto del *ostium secundum.* Se caracteriza por comunicación amplia entre las aurículas, causada por resorción excesiva del septum primum (fig. 12-23, *A)* o por desarrollo insuficiente del septum secundum (fig. 12-23, *B).* Según el calibre del orificio, puede haber corto circuito intracardiaco de importancia.[2]

La anomalía más grave de este grupo es la falta completa de tabique interauricular (fig. 12-23, *C).* Este estado, llamado *aurícula común* o *corazón trilocular biventricular*, siempre se acompaña de otros defectos cardiacos graves.[3]

De cuando en cuando el agujero oval se cierra en periodo prenatal; esta anomalía, llamada *cierre prematuro del agujero oval,* causa hipertrofia intensa de aurícula y ventrículo derechos y desarrollo insuficiente

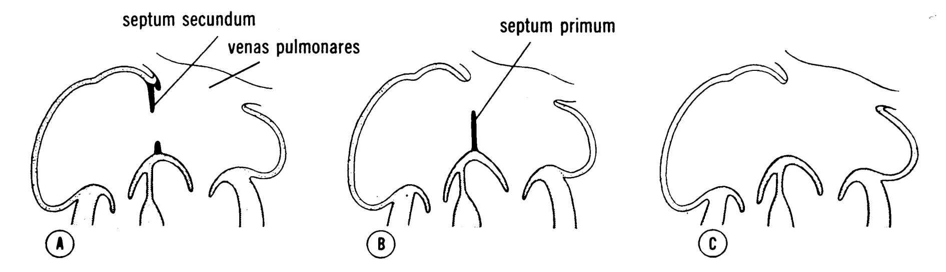


FIG. 12-23. A, *Defecto del ostium secundum causado por resorción excesiva del septum primum.* B, *Defecto semejante causado por falta de desarrollo del septum secundum.* C, *Aurícula común o corazón trilocular biventricular, agenesia completa del septum primum y el septum secundum.*

del hemicardio izquierdo.[4] El niño suele morir poco después del nacimiento.

Anomalías del conducto auriculoventricular

En estado normal, las almohadillas endocardiacas del conducto auriculoventricular dividen a este último en orificios derecho e izquierdo, y también contribuyen a formar la porción membranosa del tabique interventricular, y a producir el cierre del ostium primum. En consecuencia, cuando las almohadillas no experimentan fusión resulta *conducto auriculoventricular persistente* combinado con defecto en el tabique cardiaco (fig. 12-24, *A*); el defecto del tabique tiene componente auricular y ventricular, separado por valvas anormales en el orificio auriculoventricular común (fig. 12-24, *B*).

De cuando en cuando, las almohadillas endocardiacas del conducto auriculoventricular experimentan fusión parcial únicamente. En estas circunstancias, el defecto del tabique interauricular es semejante a la anomalía antes descrita, pero se cierra el tabique interventricular (figura 12-24, *C*). Esta malformación, llamada *defecto del ostium primum*, suele acompañarse de hendidura en la valva mayor de la mitral y en la valva septal de la tricúspide (fig. 12-24, *B*).[5]

Otra anomalía importante en la tabicación del conducto auriculoventricular depende de obliteración del orificio auriculoventricular derecho. Esta anomalía, llamada *atresia tricuspídea* (fig. 12-25, *A*), se caracteriza por falta o fusión de las valvas de la tricúspide. El defecto invariablemente se acompaña de lo siguiente: 1) persistencia del agujero oval, 2) defecto del tabique interventricular, 3) hipoplasia de ventrículo derecho, y 4) hipertrofia de ventrículo izquierdo.[6]

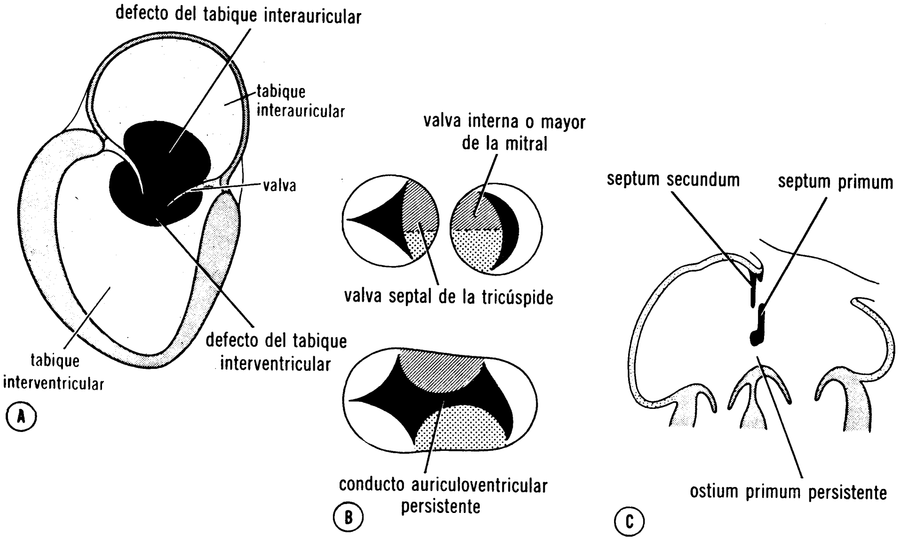


Fig. 12-24. A, *Conducto auriculoventricular común persistente. Esta anomalía siempre se acompaña de defecto de los tabiques interauricular e interventricular.* B, *Valvas de los orificios auriculoventriculares en estado normal (arriba) y en caso de persistencia del conducto auriculoventricular (abajo).* C, *Defecto del ostium primum causado por fusión incompleta de las almohadillas endocardiacas auriculoventriculares.*

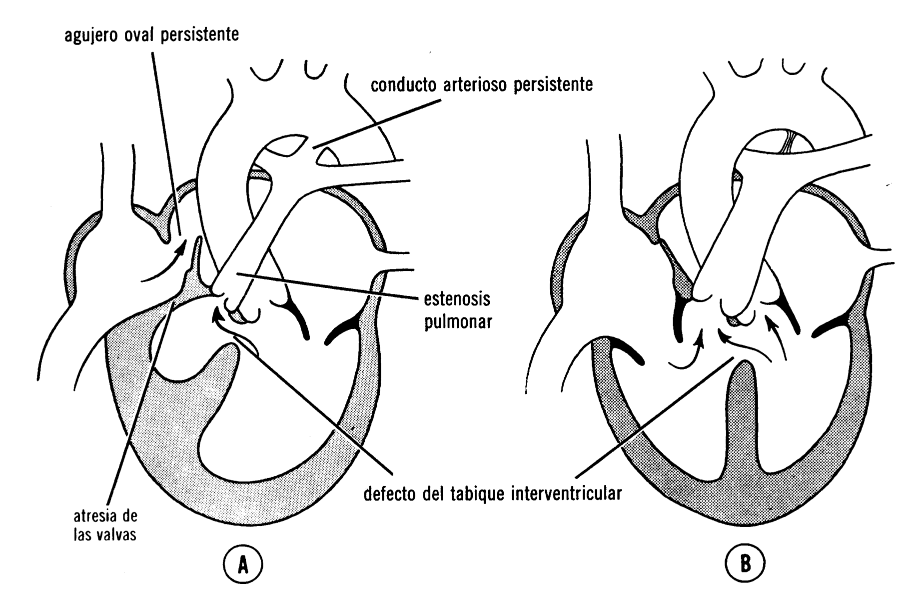


FIG. 12-25. A, *Atresia tricuspídea; adviértanse el ventrículo derecho con hipoplasia y ventrículo izquierdo voluminoso.* B, *Defecto aislado de la porción membranosa del tabique interventricular.*

Anomalías del tabique interventricular

En estado normal, la porción membranosa del tabique interventricular es formada por las crestas troncoconales derecha e izquierda, y por tejido de la almohadilla auriculoventricular superior. Considerando la complicada formación de esta parte del tabique interventricular, es comprensible que ocurran defectos con facilidad. En realidad, a menudo hay defecto del tabique membranoso (fig. 12-25, *B)*. Aunque suele ser lesión aislada, puede acompañarse de anomalías en la tabicación de la región troncoconal. Según el calibre del orificio, el caudal sanguíneo que llega a la arteria pulmonar puede ser 1.2 a 1.7 veces más abundante que el aórtico.[4] De cuando en cuando el defecto no se circunscribe a la porción membranosa sino abarca también la porción muscular.[7]

Anomalías del tronco y el cono

La anomalía más frecuente de esta región es la *tetralogía de Fallot* (fig. 12-26, *A)*. En el caso característico, consiste en lo siguiente: 1) estenosis pulmonar; 2) defecto del tabique interventricular; 3) aorta cabalgante, y 4) hipertrofia ventricular derecha. De aquí el nombre de tetralogía. El defecto básico en esta malformación cardiaca es división desigual del cono, dependiente de desplazamiento anterior de tabique troncoconal; ello resulta en estrechamiento de la cámara de expulsión o infundíbulo del ventrículo derecho; esto es, *estenosis infundibular,* y defecto de grueso calibre en el tabique interventricular. La aorta nace directamente arriba del defecto septal de ambas cavidades ventriculares, y la presión alta resultante en el lado derecho causa hipertrofia de la

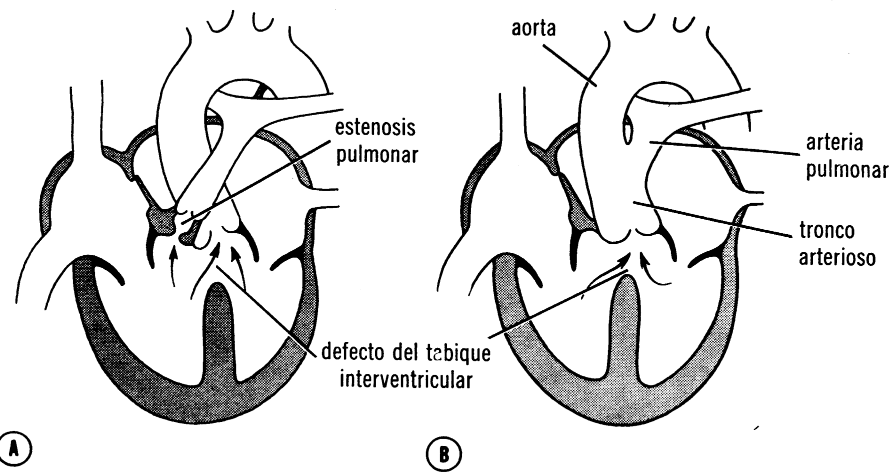


FIG. 12-26. A, *Tetralogía de Fallot, caracterizada por lo siguiente: 1) estenosis pulmonar; 2) aorta cabalgante; 3) defecto del tabique interventricular, y 4) hipertrofia ventricular derecha.* B, *Conducto arterioso persistente; la arteria pulmonar nace del tronco común.*

pared ventricular derecha. Esta anomalía se considera la más importante de las cianógenas, pero es compatible con la vida.[8, 9]

En estado normal, el tronco y el cono se dividen en arterias aorta y pulmonar por la fusión y el descenso de dos crestas espirales; cuando estas crestas no se fusionan ni descienden hacia los ventrículos, resulta *tronco arterioso persistente* (fig. 12-26, *B*). En estas circunstancias, la arteria pulmonar nace algo por arriba del origen del tronco no dividido. Como las crestas también participan en la formación del tabique interventricular, el tronco persistente siempre se acompaña de defecto del tabique interventricular. El tronco no bifurcado cabalga sobre los ventrículos y recibe sangre de ambos lados.[10]

En ocasiones el tabique troncoconal no sigue su curso normal en espiral sino desciende en línea recta (fig. 12-27, *A*). En consecuencia, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del ventrículo izquierdo. Esta anomalía, llamada *transposición de los grandes vasos,* es una de las más frecuentes del corazón. A veces se acompaña de defecto en la porción membranosa del tabique interventricular.[11, 12]

Anomalías de las válvulas semilunares

En este grupo importante de anomalías las valvas semilunares de las arterias aorta y pulmonar están fusionadas en una distancia variable, incluso pueden formar un diafragma imperforado. En caso de *estenosis valvular pulmonar,* las valvas pueden formar una cúpula que sobresale en la dilatación posestenótica de la arteria pulmonar.[13] Cuando hay fusión completa de las válvulas, el tronco de la arteria pulmonar presenta estenosis, incluso atresia (fig. 12-27, *B*). En estas circunstancias, el agujero oval persistente es la única salida para la sangre del lado derecho del corazón. El conducto arterioso siempre es permeable si corresponde a la única vía de llegada a la circulación pulmonar.[14]

En caso de *estenosis valvular aórtica* (fig. 12-28, *A*), la fusión de las válvulas engrosadas puede ser casi completa, de manera que sólo queda un orificio del calibre de la punta de un alfiler. Sin embargo, el calibre de la aorta puede ser normal.[15] De cuando en cuando se advierte *estenosis subaórtica;* en este caso, hay un anillo de tejido fibroso

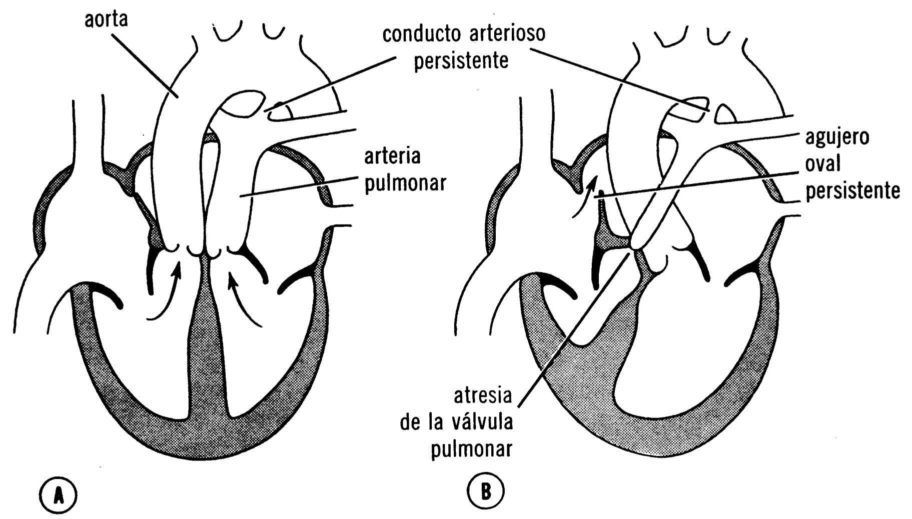


Fig. 12-27. A, *Transposición de los grandes vasos.* B, *Atresia pulmonar con raíz aórtica normal; la única vía de llegar a los pulmones es el conducto arterioso persistente.*

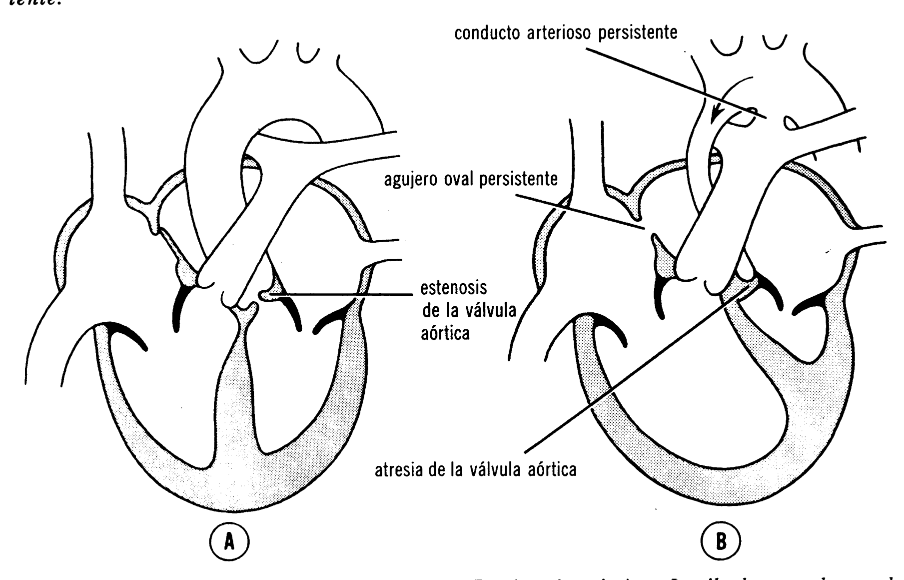


Fig. 12-28. A, *Estenosis valvular aórtica.* B, *Atresia aórtica. La flecha en el cayado aórtico indica la dirección del flujo sanguíneo. Las arterias coronarias reciben sangre por este flujo retrógrado. Obsérvense el ventrículo izquierdo pequeño y el ventrículo derecho voluminoso.*

alrededor del infundíbulo del ventrículo izquierdo, inmediatamente por abajo de las válvulas semilunares.[16]

En la fusión completa de las semilunares aórticas, estado llamado *atresia valvular aórtica* (fig. 12-28, *B),* hay desarrollo insuficiente de aorta, ventrículo izquierdo y aurícula izquierda. La anomalía suele acompañarse de conducto arterioso de gran calibre que conduce la sangre a la aorta.[17]

Anomalías en la posición del corazón

Además de las malformaciones descritas, puede ser anómala la posición del corazón. El trastorno más frecuente es la *dextrocardia;* el corazón está situado del lado derecho del tórax, y la anomalía suele acompañarse de *situs inversus* completo o parcial.[18]

La *ectopia cardiaca* es anomalía poco frecuente; el corazón está situado en la superficie del tórax; en lo fundamental, esta malformación depende de defecto del cierre en la línea media del embrión (esternón hendido).[19]

Causas de anomalías cardiovasculares

Medio fetal

En 1941, Gregg[20] observó que la rubéola materna en las primeras 10 semanas de la gestación a menudo iba seguida de cataratas, sordera y malformaciones cardiacas congénitas en el neonato. Esta observación se ha comprobado repetidamente y en la actualidad se acepta que la rubéola puede causar malformaciones cardiacas congénitas. El riesgo de dar a luz un niño con defectos congénitos se estima aproximadamente en 10 por 100.[21] En orden decreciente de frecuencia, se presentan estas anomalías cardiovasculares: persistencia del conducto arterioso, defecto de tabique interventricular, tetralogía de Fallot, defecto del tabique interauricular y estenosis valvular pulmonar.[21-23]

Factores genéticos

Hay muchos informes de familias en las cuales varios miembros presentaban anomalías cardiacas congénitas; ello sugiere que las malformaciones pueden transmitirse genéticamente. Sin embargo, en la actualidad se tiende menos a culpar a factores genéticos. Aunque en algunos casos se ha advertido frecuencia familiar de defectos cardiacos, no se ha precisado la norma de herencia.[24-27]

Malformaciones cardiacas experimentales

Se han producido diversas anomalías cardiovasculares congénitas al tratar ratas y ratonas preñadas con diversos agentes teratógenos; por ejemplo: inyección de azul de trípano,[28, 29] carencia vitamínica A,[30] aplicación de rayos X,[31] carencia de oxígeno[32] y deficiencia de ácido pteroilglutámico.[33, 34] Aunque en muchos casos las anomalías guardaron notable semejanza con las observadas en el ser humano, debe recordarse que estos resultados se obtuvieron en animales y no son obligadamente aplicables al ser humano.

Bibliografía

1. WRIGHT, R. R., ANSON, B. J., AND CLEVELAND, H. C. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. Anat. Rec., **100:** 331, 1948.
2. DEXTER, L. Atrial septal defects. Brit. Heart J., **18:** 209, 1956.
3. ROGERS, H. M., AND EDWARDS, J. E. Cor triloculare biventriculare. Amer. Heart J., **45:** 623, 1953.
4. EDWARDS, J. E. Congenital malformations of the heart and great vessels. In *Pathology of the Heart*, edited by S. E. Gould, p. 266. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1953.
5. ROGERS, H. M., AND EDWARDS, J. E. Incomplete division of the atrioventricular canal with patent interatrial foramen primum. Amer. Heart J., **36:** 28, 1948.
6. EDWARDS, J. E., AND BURCHELL, H. B. Congenital tricuspid atresia; a classification. Med. Clin. N. Amer., **33:** 1177, 1949.
7. MASON, D. G., AND HUNTER, W. C. Localized congenital defects of the cardiac interventricular septum. Amer. J. Path., **13:** 835, 1937.
8. BRINTON, W. D., AND CAMPBELL, M. Necropsies in some congenital diseases of the heart, mainly Fallot's tetralogy. Brit. Heart J., **15:** 335, 1953.
9. BAFFES, T. G., JOHNSON, F. R., POTT, W. J., AND GIBSON, S. Anatomic variations in tetralogy of Fallot. Amer. Heart J., **46:** 657, 1953.
10. COLLETT, R. W., AND EDWARDS, J. Persistent truncus arteriosus. Surg. Clin. N. Amer., **29:** 1245, 1949.
11. HARRIS, J. S., AND FARBER, S. Transposition of the great cardiac vessels. Arch. Path., **28:** 427, 1939.
12. TAUSSIG, H. B. Complete transposition of the great vessels. Amer. Heart J., **16:** 728, 1938.
13. ABRAHAMS, D. G., AND WOOD, P. Pulmonary stenosis with normal aortic root. Brit. Heart J., **13:** 519, 1951.
14. GREENWOLD, P. Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum. In *Proceedings of the 29th Scientific Session of the American Heart Association*, p. 51, 1956.
15. CAMPBELL, M., AND KAUNTZE, R. Congenital valvular stenosis. Brit. Heart J., **15:** 179, 1953.
16. GRUENWALD, P. Subaortic stenosis of the left ventricle. J. Tech. Meth., **27:** 173, 1947.
17. MONIE, J. W., AND DE PAPE, A. D. J. Congenital aortic atresia. Amer. Heart J., **40:** 595, 1950.
18. LICHTMAN, S. S. Isolated congenital dextrocardia. Arch. Int. Med., **48:** 683, 1931.
19. BYRON, F. Ectopia cordis. J. Thor. Surg., **7:** 717, 1948.
20. GREGG, N. M. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans. Ophthal. Soc. Aust., **3:** 35, 1941.
21. WARKANY, J. Etiologic factors of congenital heart disease. In *Congenital Heart Disease*, edited by H. W. Kaplan and S. J. Robinson, p. 83. American Association for the Advancement of Science, Washington, D. C., 1960.
22. CAMPBELL, M. Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. Brit. Med. J., **1:** 5227, 1961.
23. BELL, J. On rubella in pregnancy. Brit. Med. J., **1:** 1302, 1959.
24. MCKEOWN, T., MACMAHON, B., AND PARSONS, C. G. The familial incidence of congenital malformations of the heart. Brit. Heart J., **15:** 273, 1953.
25. POLANI, P. E., AND CAMPBELL, M. An etiological study of congenital heart disease. Ann. Hum. Genet., **19:** 209, 1955.
26. UCHIDA, J. A., AND ROWE, R. D. Discordant heart anomalies in twins. Amer. J. Hum. Genet., **9:** 133, 1957.
27. BÖÖK, J. A. Heredity and heart disease. Amer. J. Public Health, **50:** 1, 1960.

28. Fox, M. H., and Goss, C. M. Experimentally produced malformations of the heart and great vessels in rat fetuses; transposition complexes and aortic arch abnormalities. Amer. J. Anat., **102:** 65, 1958.
29. Richman, S., Thomas, W., and Konikov, N. Survival of rats with induced congenital cardiovascular anomalies. A. M. A. Arch. Path., **63:** 43, 1957.
30. Wilson, J. G., and Warkany, J. Aortic arch and cardiac anomalies in offspring of vitamin A deficient rats. Amer. J. Anat., **85:** 113, 1949.
31. Wilson, J. G., Jordon, H. C., and Brent, R. L. Effects of irradiation on embryonic development. II. X-rays on the ninth day of gestation in the rat. Amer. J. Anat., **92:** 153, 1953.
32. Ingalls, T. H., Curley, F. J., and Prindle, R. Experimental production of congenital anomalies. New Engl. J. Med., **247:** 758, 1952.
33. Baird, C. D. C., Nelson, M. M., Monie, T. W., and Evans, H. M. Congenital cardiovascular anomalies by pteroylglutamic acid deficiency during gestation in the rat. Circulat. Rec., **2:** 544, 1954.
34. Monie, T. W., Nelson, M. M., Baird, C. D. C., and Evans, H. M. Pathogenesis of cardiovascular abnormalities in fetal rats following transitory maternal pteroylglutamic acid deficiency. Circulation, **12:** 750, 1955.

SISTEMA ARTERIAL

DESARROLLO NORMAL
* **ARCOS AORTICOS**
* **ARTERIAS ONFALOMESENTERICAS Y UMBILICALES**

ANOMALIAS DE LAS GRANDES ARTERIAS
* *Conducto arterioso persistente; coartación aórtica; arteria subclavia derecha anómala; cayado aórtico doble; cayado aórtico interrumpido; cayado aórtico derecho; arteria carótida primitiva izquierda anómala*

Desarrollo normal

Arcos aórticos

Los primeros vasos intraembrionarios principales están representados por las *aortas dorsales,* que siguen un trayecto a lo largo del eje mayor del embrión (fig. 12-29). En etapa inicial, estas arterias son continuación de los tubos endocardiacos; a causa de la rotación de la placa cardiógena, y de la fusión de los tubos endocardiacos, la porción craneal de las aortas dorsales describe un arco; se disponen a cada lado del instestino anterior, incluidas en el mesénquima del primer arco branquial, y se llaman *primeros arcos aórticos* o *arcos aórticos mandibulares* (fig. 12-29). La unión de estos arcos con el tronco arterioso está algo dilatada y se llama *saco aórtico* (fig. 12-14).[1] Al formarse los demás arcos branquiales, el saco aórtico brinda una rama para cada nuevo arco, de manera que surgen en total seis pares de arterias; todas estas

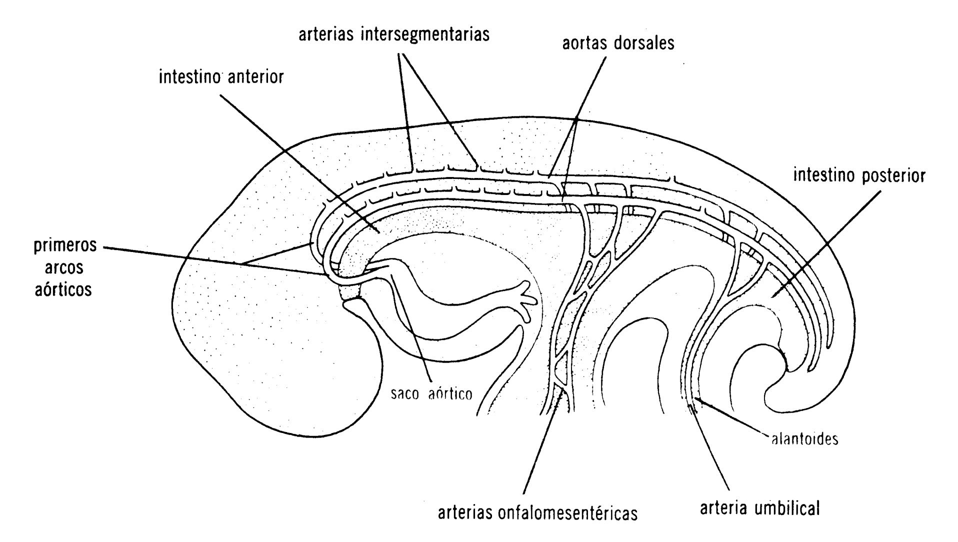


FIG. 12-29. *Esquema del sistema arterial de un embrión de tres semanas de edad. Adviértanse la posición del tubo cardiaco y los primeros arcos aórticos que describen una curva alrededor del intestino anterior.*

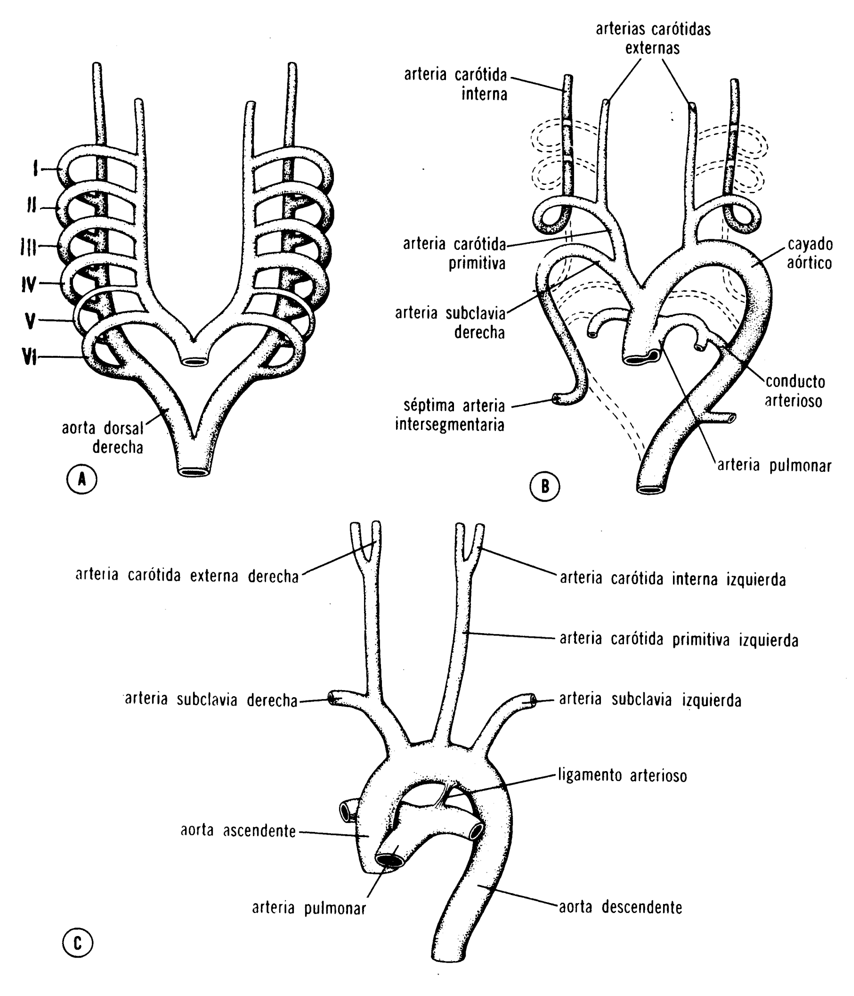


FIG. 12-30. A, *Esquema de los arcos aórticos y las aortas dorsales antes de adquirir su distribución definitiva.* B, *Esquema de arcos aórticos y aortas dorsales después de la transformación. Los componentes obliterados se indican por líneas de guiones. Adviértanse el conducto arterioso persistente y la situación de la séptima arteria intersegmentaria izquierda.* C, *Las grandes arterias en el adulto; compárese la distancia entre el nacimiento de la arteria carótida primitiva izquierda y de la arteria subclavia izquierda en* B *y* C.

arterias describen una curva alrededor del intestino faríngeo y sólo se presentan en etapa temprana del desarrollo embrionario. En periodos más avanzados, se modifican notablemente o experimentan regresión.

Aunque en el desarrollo humano los seis arcos aórticos nunca se presentan simultáneamente, el cuadro vascular fundamental que se muestra en la figura 12-30 puede ser útil para comprender la transformación en el sistema arterial del adulto (fig. 12-30, *B, C)*.

En el embrión de 4 mm, el primer arco aórtico ha desaparecido en gran medida (fig. 12-31, *A)*. Sin embargo, queda una pequeña porción

que forma el *arco arterial mandibular*. El segundo arco también desaparece en breve; las porciones restantes de este arco son las *arterias hioidea* y *del músculo del estribo*.[2] El tercer arco aórtico es extenso; el cuarto y el sexto están en formación. Aunque el sexto arco no es completo, la *arteria pulmonar primitiva* ya se presenta en forma de una rama principal (fig. 12-31, *A*).

En el embrión de 10 mm han desaparecido los dos primeros arcos aórticos (fig. 12-31, *B*), y tercero, cuarto y sexto arcos son voluminosos. El saco *troncoaórtico* se ha dividido de manera que los sextos arcos se continúan en este momento con el tronco pulmonar.

En el embrión de 14 mm, el sistema de los arcos aórticos ha perdido en gran medida su disposición simétrica original y ya se advierte la distribución definitiva (fig. 12-32). El tercer arco aórtico forma la *arteria carótida primitiva* y la primera porción de la *arteria carótida interna*. El resto de la carótida interna se forma por la porción craneal de la aorta dorsal. Se discute el origen de la *arteria carótida externa*, pero en etapas ulteriores se advierte como evaginación del tercer arco aórtico, que se une con las porciones restantes del primero y el segundo arcos aórticos.

El *cuarto arco aórtico* persiste bilateralmente, pero evoluciona de manera distinta de los lados izquierdo y derecho. Del lado izquierdo, forma parte del cayado aórtico, entre la carótida primitiva y la subclavia izquierdas. Del lado derecho, forma el segmento más proximal de la arteria subclavia derecha, cuya porción distal es formada por una porción de la aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria (fig. 12-30, *B*).

El *quinto arco aórtico* es pasajero y nunca se desarrolla por completo. El sexto arco aórtico, también llamado arco pulmonar, emite

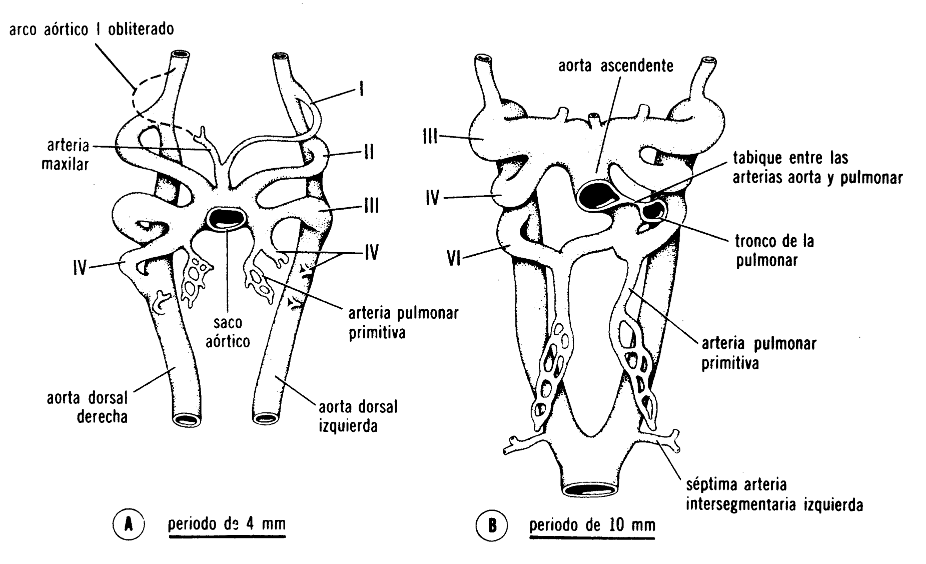


FIG. 12-31. A, *Esquema de los arcos aórticos en un embrión de 4 mm; el primer arco aórtico se oblitera antes que se haya formado por completo el sexto arco.* B, *Sistema de los arcos aórticos en el embrión de 10 mm. Adviértanse el tabique aortico-pulmonar y las arterias pulmonares primitivas de grueso calibre.*

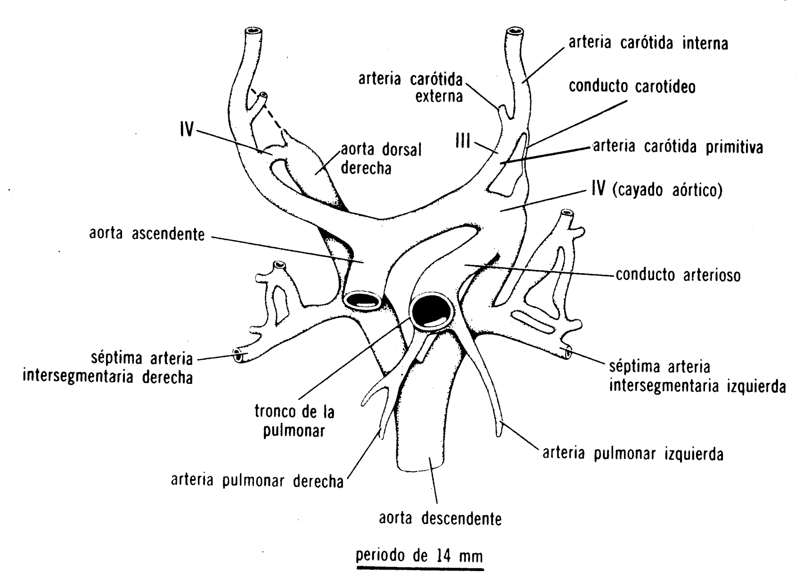


FIG. 12-32. *Esquema de los arcos aórticos en un embrión de 14 mm; obsérvense el conducto carotídeo y el conducto arterioso. Compárese el origen de las arterias subclavias del lado derecho y del izquierdo.*

una rama importante que crece hacia el primordio pulmonar. Del lado derecho, la porción proximal se convierte en el segmento proximal de la arteria pulmonar derecha; la porción distal de este arco pierde su conexión con la aorta dorsal y desaparece. Del lado izquierdo, persiste la porción distal durante la vida intrauterina como *conducto arterioso de Botal.*

Simultáneamente con estas modificaciones del sistema de los arcos aórticos, ocurren otros cambios, que explicaremos: 1) La aorta dorsal situada entre la desembocadura del tercero y el cuarto arcos, llamada *conducto carotídeo,* se oblitera en etapa temprana de la vida intrauterina (fig. 12-32). 2) La aorta dorsal derecha desaparece entre el origen de la séptima arteria intersegmentaria y la unión de la aorta distal izquierda (fig. 12-30, *B*). 3) La formación del cuello hace que el corazón descienda desde la posición cervical hasta la cavidad torácica. En consecuencia, se alargan bastante las arterias carótidas y el tronco arterial braquiocefálico. Como resultado ulterior de este desplazamiento caudal, la arteria subclavia izquierda, fija distalmente en el esbozo de brazo, presenta ascenso de su nacimiento en la aorta a nivel de la séptima arteria intersegmentaria a un punto cada vez más alto, hasta situarse cerca del origen de la arteria carótida primitiva izquierda.[3]

Arterias onfalomesentéricas y umbilicales

Las *arterias onfalomesentéricas* o *vitelinas,* que en etapa inicial son cierto número de vasos dispuestos en pares que se distribuyen en el saco vitelino (fig. 12-3), experimentan fusión gradual y forman las

arterias situadas en el mesenterio dorsal. En el adulto, corresponden a las siguientes formaciones vasculares: tronco celiaco, arteria mesentérica superior y arteria mesentérica inferior. Estos vasos se distribuyen en los derivados del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior, respectivamente (ver fig. 14-6).

Las *arterias umbilicales,* en etapa incipiente ramas ventrales pareadas de las aortas dorsales, se dirigen a la placenta guardando íntima relación con la alantoides (fig. 12-29). Sin embargo, durante la cuarta semana de vida intrauterina, cada arteria adquiere conexión secundaria con la rama dorsal de la aorta, la *arteria iliaca primitiva,* y desaparece el origen inicial. Después del nacimiento, las porciones proximales de las arterias umbilicales persisten en forma de *arterias iliaca interna* y *vesical superior;* las porciones distales se obliteran y forman cordones fibrosos.

Anomalías de las grandes arterias

Conducto arterioso persistente

En estado normal, el conducto arterioso queda cerrado funcionalmente por virtud de contracción de la pared muscular poco después del nacimiento.[4] Sin embargo, la obliteración anatómica dependiente de proliferación en la túnica íntima requiere de uno a tres meses.[5] El conducto arterioso persistente es una de las anomalías más frecuentes de los grandes vasos, y puede ocurrir aisladamente o en combinación con otros defectos cardiacos (figs. 12-25, *A* y 12-27).

Coartación aórtica

En la coartación aórtica (fig. 12-33, *A, B),* hay estrechamiento de la aorta por debajo del origen de la arteria subclavia izquierda. Dado

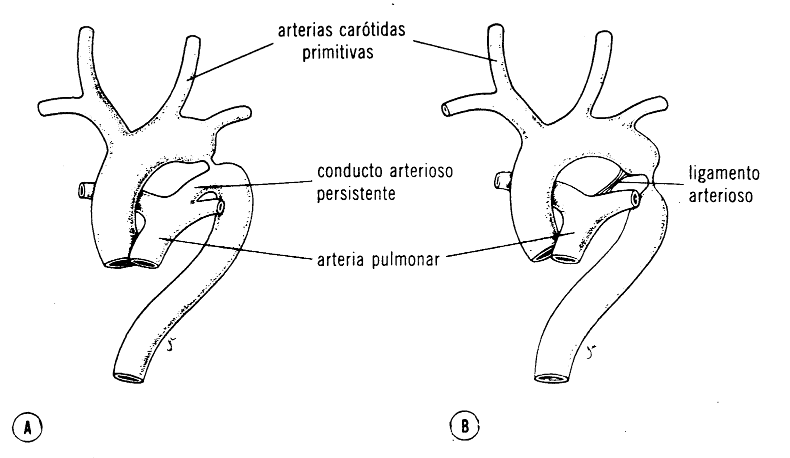


FIG. 12-33. *Coartación aórtica.* A, *Variante prearteriosa.* B, *Variante posarteriosa. La porción caudal del cuerpo recibe riego sanguíneo por arterias intercostales y mamarias internas de grueso calibre e hipertrofiadas.*

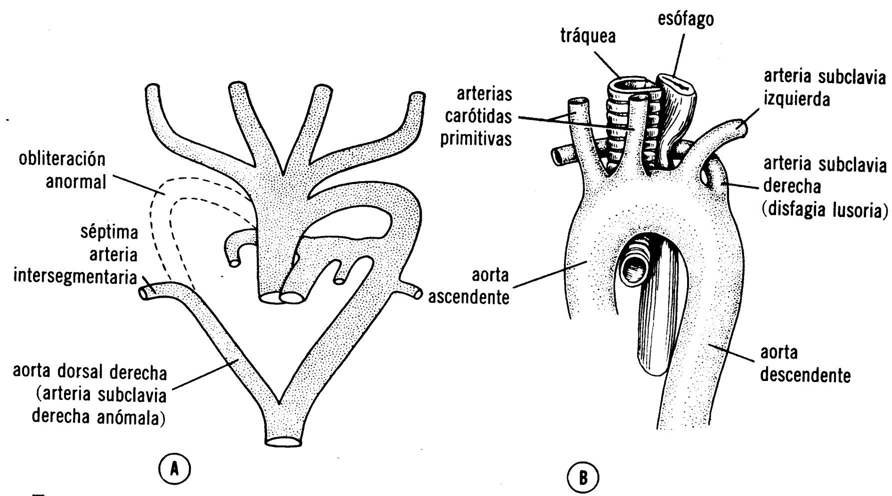


FIG. 12-34. *Origen anómalo de la arteria subclavia derecha (disfagia lusoria).* A, *Esquema que muestra la obliteración de cuarto arco aórtico derecho y porción proximal de la aorta dorsal derecha, y la persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha.* B, *La arteria subclavia derecha anómala cruza la línea media por detrás del esófago y puede comprimirlo.*

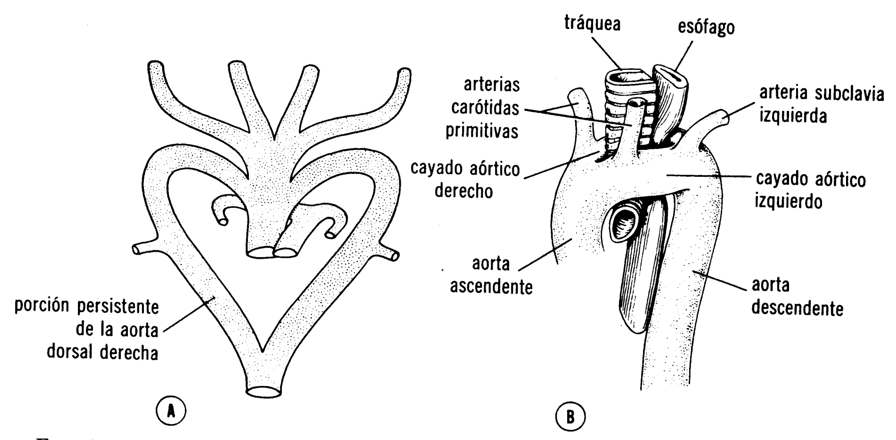


FIG. 12-35. *Duplicación del cayado aórtico.* A, *Esquema donde se observa la persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha.* B, *El cayado aórtico doble forma un anillo vascular que rodea tráquea y esófago.*

que la constricción puede estar situada por arriba o por abajo de la desembocadura del conducto arterioso, la coartación aórtica puede adoptar dos formas; a saber: *prearteriosa* y *posarteriosa.* La causa del estrechamiento es, principalmente, anomalía en la túnica media de la aorta, seguida de proliferación de la túnica íntima.[6] En la variante prearteriosa persiste el conducto arterioso, y en la posarteriosa este vaso suele estar obliterado. En este segundo caso, se establece circulación colateral entre las porciones proximal y distal de la aorta por virtud de arterias intercostales y mamarias internas de grueso calibre.[7]

Origen anómalo de la arteria subclavia derecha

En esta anomalía (fig. 12-34, *A, B)* la arteria subclavia derecha es formada por la porción distal de la aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria. Ha ocurrido obliteración del cuarto arco aórtico derecho y de la porción proximal de la aorta dorsal derecha. Al ocurrir acortamiento de la aorta entre la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda, el origen de la arteria subclavia derecha anómala por último se presenta inmediatamente por abajo del nacimiento de la arteria subclavia izquierda.[3] Dado que la raíz de la subclavia derecha proviene de la aorta dorsal derecha, debe atravesar la línea media por detrás del esófago para llegar al brazo derecho. Esta anomalía, que se observa con frecuencia, en ocasiones causa dificultad al deglutir.[8, 9] En estos casos, el nervio laríngeo recurrente no describe una curva que rodea a la arteria subclavia derecha, sino pasa directamente del vago a los músculos de la laringe.

Duplicación del cayado aórtico

En circunstancias normales, la aorta dorsal derecha desaparece entre el origen de la séptima arteria intersegmentaria y la unión con la aorta dorsal izquierda. Sin embargo, cuando persiste este segmento, se produce duplicación del cayado aórtico (fig. 12-35, *A, B)*. Se forma un *anillo vascular* que rodea tráquea y esófago y a menudo los comprime, lo cual dificulta la respiración y la deglución.[10, 11]

Cayado aórtico interrumpido

Esta anomalía interesante, más grave que las antes descritas, depende de obliteración del cuarto arco aórtico del lado izquierdo (fig. 12-36, *A, B)*. A menudo coexiste con origen anómalo de la arteria subclavia derecha. El conducto arterioso conserva permeabilidad completa y aorta

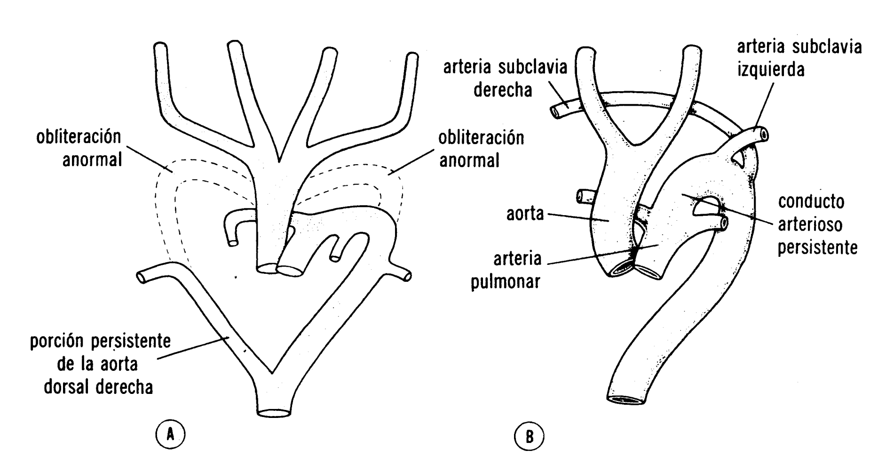


FIG. 12-36. A, *Esquema que representa la obliteración del cuarto arco aórtico del lado derecho y del izquierdo, y persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha.* B, *Cayado aórtico interrumpido. La aorta origina los vasos que se distribuyen en la cabeza; la arteria pulmonar, gracias al conducto arterioso, riega las porciones restantes de la economía.*

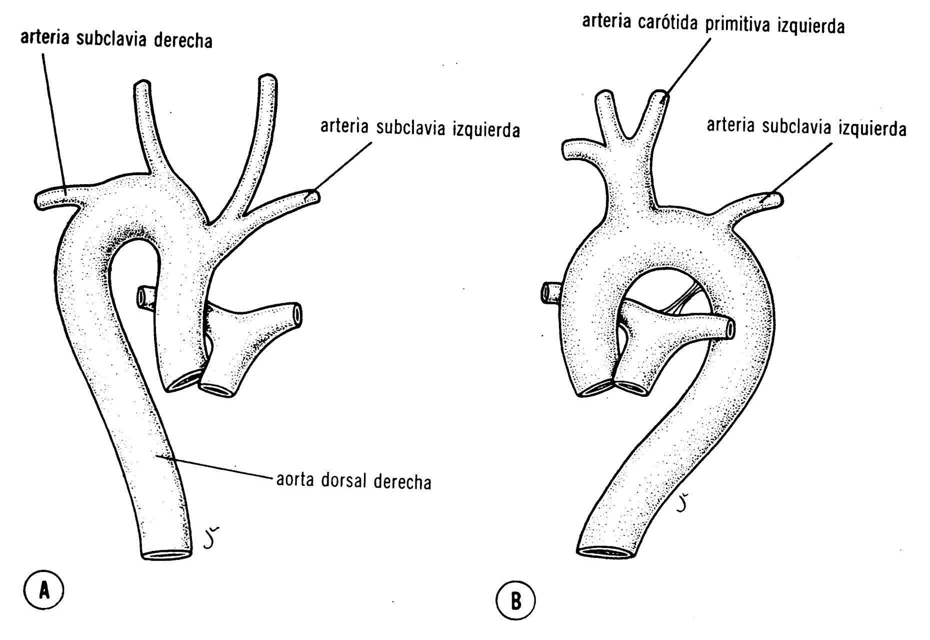


FIG. 12-37. A, *Cayado aórtico derecho.* B, *Origen anómalo de la arteria carótida primitiva izquierda.*

descendente y arterias subclavias reciben sangre poco oxigenada. El tronco aórtico origina las dos arterias carótidas primitivas.[12]

Cayado aórtico derecho

En esta anomalía ha ocurrido obliteración completa del cuarto arco aórtico izquierdo y de la aorta dorsal izquierda, y estos vasos son substituidos por los correspondientes del lado derecho (fig. 12-37, *A*). En algunos casos, cuando el ligamento arterioso está situado del lado izquierdo y pasa por detrás del esófago, dificulta la deglución.[13]

Origen anómalo de la arteria carótida primitiva izquierda

En esta malformación la arteria carótida primitiva izquierda nace del tronco arterial braquiocefálico (fig. 11-37, *B*), y después rodea la cara anterior de la tráquea en dirección craneal. Esta anomalía a menudo se acompaña de arteria vertebral anómala.[14]

Bibliografía

1. CONGDON, E. D. Transformation of the aortic arch system during development of the human embryo. Contrib. Embryol., **14:** 47, 1922.
2. PADGET, D. H. The development of the cranial arteries in the human embryo. Contrib. Embryol., **32:** 205, 1948.
3. BARRY, A. The aortic arch derivatives in the human adult. Anat. Rec., **111:** 221, 1951.

4. ADAMS, F. H., AND LIND, J. Physiologic studies on the cardiovascular status of the normal newborn infant (with special reference to the ductus arteriosus). A. M. A. J. Dis. Child., **93:** 13, 1957.
5. JAGER, B. V., AND WOLLENMAN, O. J. An anatomical study of the closure of the ductus arteriosus. Amer. J. Path., **18:** 595, 1942.
6. WIELENGA, G. The relationship between coarctation of the aorta and the ligamentum arteriosum. Thesis, University of Leyden, 1959.
7. EDWARDS, J. E., CHRISTENSEN, N. A., CLADGETT, O. T., AND McDONALD, J. R. Pathologic considerations in coarctation of the aorta. Proc. Mayo Clin., **23:** 324, 1948.
8. PATTINSON, J. N. Anomalous right subclavian artery. Brit. Heart J., **15:** 150, 1953.
9. LANGMAN, J. Esophagus atresia accompained by a remarkable vessel anomaly. Arch. Chir. Neerl., **4:** 39, 1952.
10. GRISWOLD, H. E., AND YOUNG, M. D. Double aortic arch. Pediatrics, **4:** 751, 1949.
11. EKSTROM, G., AND SANDBLOM, P. Double aortic arch; embryonic development. Acta Chir. Scand., **102:** 183, 1951.
12. KLEINERMAN, J., YANG, W., HACKEL, D. B., AND KAUFMAN, N. Absence of the transverse aortic arch. A. M. A. Arch. Path., **65:** 490, 1958.
13. BEDFORD, D. E., AND PARKINSON, J. Right sided aortic arch. Brit. J. Radiol., **9:** 776, 1936.
14. MAISEL, H. Some anomalies of the origin of the left vertebral artery. S. Afr. Med. J., **32:** 1141, 1958.

SISTEMA VENOSO

DESARROLLO NORMAL
* **VENAS VITELINAS**
* **VENAS UMBILICALES**
* **VENAS CARDINALES:** *vena cava inferior; vena ácigos mayor; vena cava superior*
* **VENAS PULMONARES**

ANOMALIAS DEL DRENAJE VENOSO
* *Duplicación de la vena cava inferior; agenesia de la porción hepática de la vena cava inferior; vena cava superior izquierda; duplicación de la vena cava superior; drenaje anómalo de las venas pulmonares*

Desarrollo normal

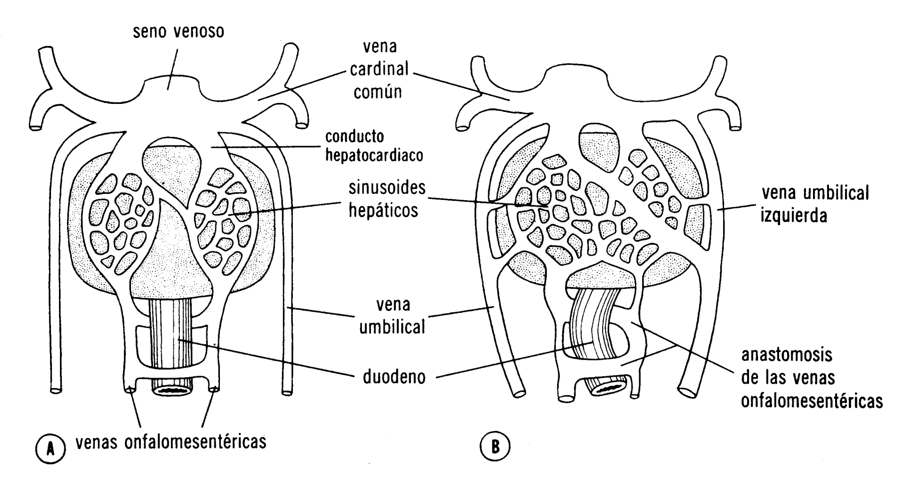
En el embrión de 4 mm, se advierten tres pares de venas de grueso calibre; a saber: 1) *venas onfalomesentéricas* o *vitelinas,* que llevan sangre del saco vitelino al seno venoso; 2) *venas umbilicales,* que se originan en las vellosidades coriónicas y transportan sangre oxigenada al embrión, y 3) *venas cardinales,* que reciben la sangre del cuerpo del embrión propiamente dicho (fig. 12-3). El sistema de las venas cardinales consiste en *venas cardinales anteriores,* que reciben la sangre de la porción cefálica del embrión, y en *venas cardinales posteriores,* que drenan la porción restante del cuerpo del embrión, incluidos los mesonefros. La vena cardinal anterior y la posterior se unen antes de desembocar en el corazón y forman a cada lado la *vena cardinal común,* corta. Estas venas desembocan en las prolongaciones sinusales derecha e izquierda inmediatamente por fuera de las venas umbilicales (figura 12-11).

Venas onfalomesentéricas

Antes de desembocar en el seno venoso, las venas onfalomesentéricas forman un plexo periduodenal y después entran en el hígado (fig. 12-38, *A, B*). Los cordones hepáticos en crecimiento interrumpen el curso de las venas y se forma una red vascular amplia, la de los *sinusoides hepáticos.* Las conexiones vasculares entre los sinusoides hepáticos y el corazón a menudo se llaman *conductos hepatocardiacos.*

En etapas ulteriores del desarrollo embrionario, la red anastomótica periduodenal se convierte en un solo conducto vascular, la *vena porta* (fig. 12-38, *C, D*). La *vena mesentérica superior,* que drena el asa intestinal primitiva, se considera sucesora de la porción distal de la vena onfalomesentérica o vitelina derecha. La porción distal de la vena onfalomesentérica izquierda desaparece.

Al disminuir la importancia de la prolongación sinusal izquierda, la sangre que proviene del lado izquierdo del hígado cursa hacia la derecha, de manera que aumenta mucho de calibre la vena onfalomesentérica derecha (conducto hepatocardiaco derecho). Por último, el conducto hepatocardiaco derecho forma la *porción poshepática de la vena cava inferior.* Desaparece por completo la porción proximal de la vena onfalomesentérica izquierda.



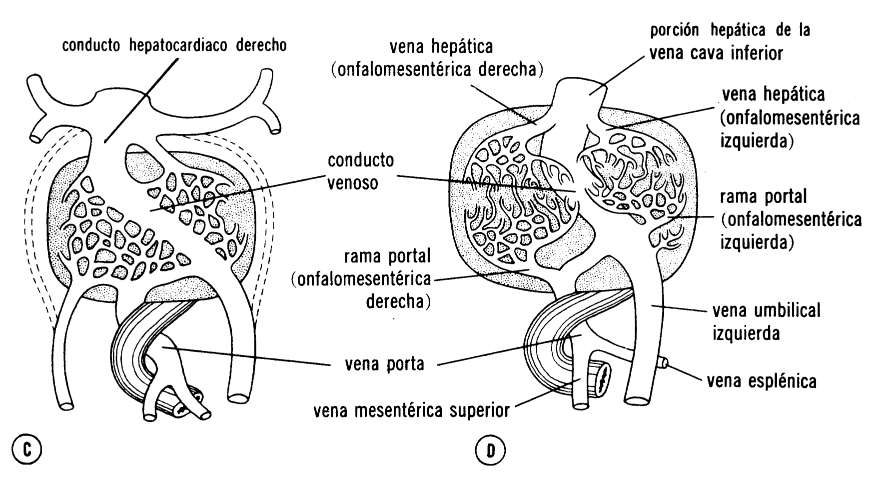


FIG. 12-38. *Esquemas del desarrollo de las venas umbilicales y onfalomesentéricas.* A, *Final de la cuarta semana.* B, *Quinta semana.* C, *Sexta semana.* D, *Tercer mes de la vida intrauterina. Obsérvese la formación de conducto venoso entre la vena umbilical izquierda y la vena cava inferior.*

Venas umbilicales

En etapa inicial, las venas umbilicales pasan a cada lado del hígado, pero pronto comunican con los sinusoides hepáticos (fig. 12-38, *A, B*). Desaparecen la porción proximal de las dos venas umbilicales y el resto de la vena umbilical derecha, de manera que la vena umbilical izquierda es la única que transporta sangre de la placenta al hígado. Al aumentar la circulación placentaria, se establece comunicación directa entre la vena umbilical izquierda y el conducto hepatocardiaco derecho, formación llamada *conducto venoso* (fig. 12-38, *B, C*). Este vaso no comunica con el plexo sinusoidal de hígado. Después del nacimiento, se obliteran la vena umbilical izquierda y el conducto venoso, y forman respectiva-

mente el *ligamento redondo del hígado* y el *ligamento venoso* (ver modificaciones circulatorias posnatales).

Venas cardinales

Poco después que se han formado las venas cardinales posteriores como dos vasos longitudinales que reciben el drenaje de la pared corporal dorsal, aparece un nuevo sistema venoso, el de las *venas subcardinales* (fig. 12-39, *A*). Estas venas surgen a lo largo de la cara interna del mesonefros y poco a poco se encargan del drenaje de estos órganos, que correspondía a las venas cardinales posteriores. En dirección craneal, desembocan en las venas cardinales posteriores. A consecuencia del gran crecimiento del mesonefros, las venas subcardinales aumentan de calibre, se acercan y forman un plexo anastomótico (fig. 12-39, *B*). Después se aprecia una nueva conexión entre la vena subcardinal derecha y el conducto hepatocardiaco derecho. En etapa inicial, esta conexión es plexiforme, pero pronto se convierte en un conducto de grueso calibre, la *anastomosis hepatosubcardinal (segmento hepático de la vena cava inferior)* (fig. 12-39, *C*). Establecida esta comunicación, desaparece la vena subcardinal izquierda y sólo queda su porción distal que forma la *vena gonadal izquierda.* La sangre que proviene del lado izquierdo es conducida al lado derecho por la *vena renal izquierda,* que se forma a partir de una anastomosis subcardinal. En consecuencia, la vena subcardinal derecha se convierte en el vaso principal de drenaje y se transforma en el *segmento renal de la vena cava inferior* (fig. 12-39, *C*).

Al continuar el crecimiento del embrión y formarse las extremidades inferiores, aparece un tercer drenaje venoso, el de las *venas sacrocardinales* (fig. 12-39, *C*). Estas venas desembocan inicialmente en las cardinales posteriores, pero al desaparecer estas últimas comunican con el sistema subcardinal. Al propio tiempo, se forman anastomosis entre las venas sacrocardinales derecha e izquierda. Por último, la vena sacrocardinal derecha se convierte en el *segmento sacrocardinal de la vena cava inferior,* y el conducto de comunicación entre las dos venas sacrocardinales origina la vena *iliaca primitiva izquierda* (fig. 12-40, *B*). La vena sacrocardinal izquierda proximalmente a esta anastomosis desaparece por último.

Al obliterarse las venas cardinales posteriores, comienza a aparecer un cuarto sistema venoso, el de las *venas supracardinales* (figs. 12-39 y 12-40). Estas venas reciben la sangre de la pared corporal por virtud de las venas intercostales, de manera que se encargan de la función de las venas cardinales posteriores. En dirección craneal, las venas supracardinales desembocan en la porción terminal de las venas cardinales posteriores. Las venas intercostales derechas cuarta a decimoprimera desembocan en la vena supracardinal derecha, que junto con la porción terminal de la vena cardinal posterior forma la *vena ácigos mayor* (fig. 12-40). Del lado izquierdo, las venas intercostales cuarta a séptima desembocan en la vena supracardinal izquierda. Después de establecerse anastomosis entre las dos venas supracardinales, la supracardinal izquierda drena principalmente por virtud de la vena ácigos mayor. En estas circunstancias, la vena supracardinal izquierda se llama *vena hemiácigos* (fig. 12-40).

La formación de anastomosis entre las venas derechas e izquierdas no se circunscribe a la porción caudal del cuerpo, sino también ocurre entre las *venas cardinales anteriores* (fig. 12-40). Un vaso comunicante

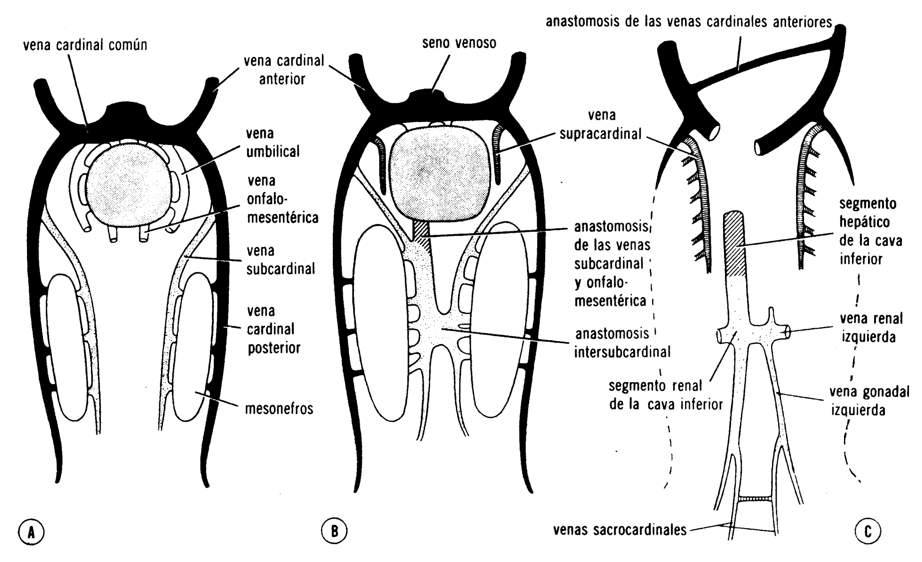


FIG. 12-39. *Esquemas del desarrollo de la vena cava inferior, la vena ácigos mayor y la vena cava superior.* A, *En la cuarta semana.* B, *En la sexta semana.* C, *En la séptima semana; se forman anastomosis intersubcardinales, intersacrocardinales y entre las cardinales anteriores.*

de grueso calibre, el *tronco venoso braquiocefálico izquierdo,* se forma entre las venas cardinales anteriores derecha e izquierda. La mayor parte de la sangre del lado izquierdo de la cabeza y de la extremidad superior se dirige al lado derecho.

La porción terminal de la vena cardinal posterior izquierda, y parte de la vena cardinal anterior que desemboca en el tronco venoso braquiocefálico izquierdo, persisten en forma de un vaso de pequeño calibre, el *tronco de las venas intercostales superiores izquierdas* (figura 12-40, *B*). Este vaso recibe sangre del segundo y el tercero espacios intercostales. Un vaso semejante del lado derecho, el *tronco de las venas intercostales superiores derechas,* desemboca en la vena ácigos mayor. La *vena cava superior* es formada por la vena cardinal común derecha y por la porción proximal de la vena cardinal anterior derecha.[1-3]

Venas pulmonares

En el embrión de 4 mm, aproximadamente, la vena pulmonar común puede identificarse como evaginación de la pared dorsal de la aurícula.[4-6] Este brote ulteriormente crece y se introduce en el mesocardio dorsal en dirección del intestino anterior primitivo, que da nacimiento a los esbozos pulmonares. Al continuar el desarrollo de la cavidad auricular, el tronco de la vena pulmonar queda incluido progresivamente en la pared de la aurícula izquierda. En consecuencia, la porción lisa de la pared de la aurícula derecha proviene de la prolongación sinusal derecha, y del lado izquierdo se desarrolla a partir de la pared de las venas pulmonares. La incorporación de las venas pul-

monares continúa hasta que desembocan en la cavidad auricular dos ramas derechas y dos ramas izquierdas del tronco pulmonar.

Anomalías del drenaje venoso

El desarrollo complicado de las venas cavas explica la frecuencia con que se observan anomalías.

Duplicación de la vena cava inferior a nivel lumbar

En esta anomalía (fig. 12-41, *A*), la vena sacrocardinal izquierda no pierde su conexión con la subcardinal izquierda, y la vena iliaca primitiva izquierda puede presentarse o puede no hacerlo. Sin embargo, la vena gonadal izquierda se forma como en estado normal.

Agenesia de la vena cava inferior

En este caso (fig. 12-41, *B*), la vena subcardinal derecha no ha formado conexión con el hígado y desvía la sangre directamente a la vena supracardinal derecha (fig. 12-39, *B*). En consecuencia, la sangre que

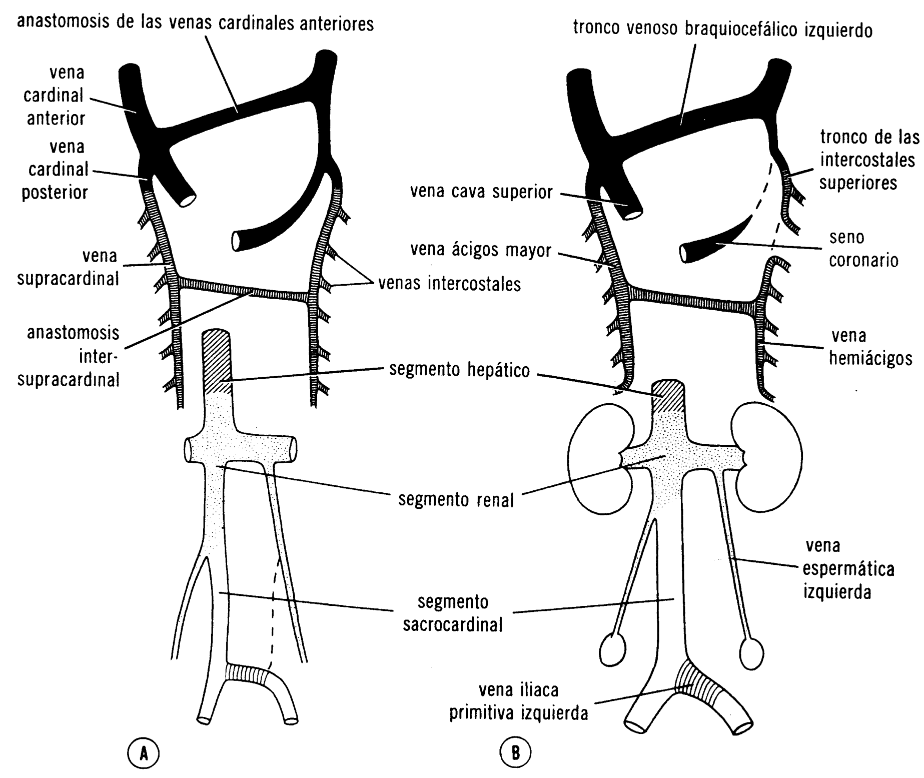


Fig. 12-40. *Esquemas que muestran una etapa más avanzada del desarrollo de la vena cava inferior.* A, *A las nueve semanas.* B, *Producto a término. Adviértase la anastomosis entre las dos venas supracardinales. (Según Gruenwald, McClure y Butler, con modificaciones.)*

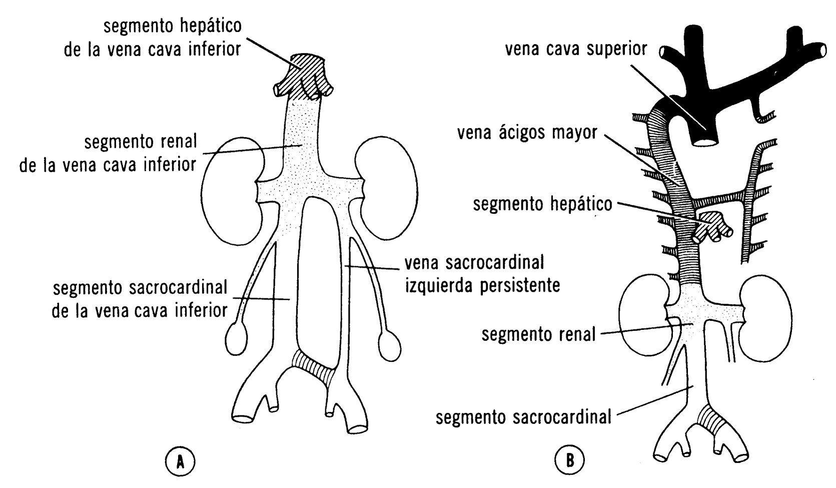


FIG. 12-41. A, *Duplicación de la vena cava inferior a nivel lumbar, que depende de persistencia de la vena sacrocardinal izquierda.* B, *Agenesia de la vena cava inferior. La mitad inferior del cuerpo es drenada por la vena ácigos mayor, que desemboca en la vena cava superior. La vena hepática drena en el corazón en el sitio en que normalmente lo hace la vena cava inferior.*

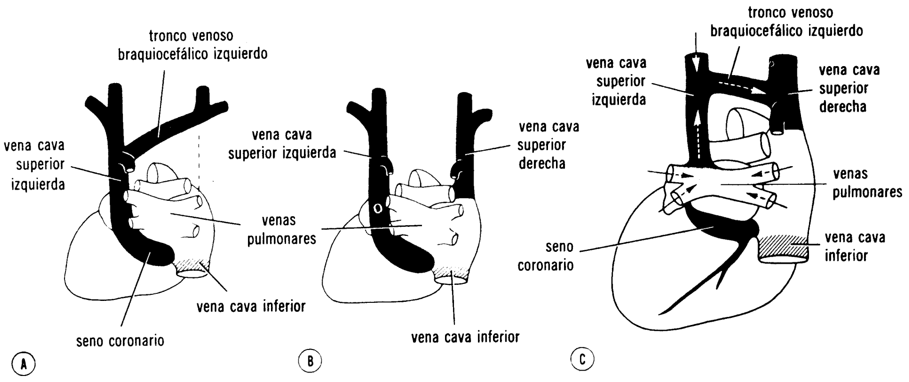


FIG. 12-42. A, *Vena cava superior izquierda que desemboca en la aurícula derecha por mediación del seno coronario (vista dorsal).* B, *Duplicación de la vena cava superior; la vena comunicante entre las dos cardinales anteriores no se ha desarrollado (vista dorsal).* C, *Anomalía completa del drenaje de las venas pulmonares; las venas pulmonares desembocan en la vena cava superior izquierda, que se abre en la vena cava superior derecha por mediación del tronco venoso braquiocefálico (vista dorsal).*

proviene de la porción caudal del embrión llega al corazón por la vena ácigos mayor y la vena cava superior. La vena hepática desemboca en la aurícula derecha en el sitio que corresponde a la vena cava inferior.[7] Esta anomalía suele acompañarse de otras malformaciones cardiacas.

Vena cava superior izquierda

Este defecto (fig. 12-42, *A*) depende de persistencia de la vena cardinal anterior izquierda, y de obliteración de la vena cardinal común

y de la porción proximal de la vena cardinal anterior del lado derecho. En estas circunstancias, la sangre del lado derecho pasa al izquierdo siguiendo el tronco venoso braquiocefálico.[8]

Duplicación de la vena cava superior

Esta anomalía (fig. 12-42, *B)* se caracteriza por persistencia de la vena cardinal anterior izquierda y porque no se forma el tronco venoso braquiocefálico izquierdo. La vena cardinal anterior izquierda persistente, que se llama *vena cava superior izquierda,* drena en la aurícula derecha por mediación del seno coronario.[9]

Drenaje anómalo de las venas pulmonares

En alguno que otro casos, una vena pulmonar, o todas ellas, no desembocan en la aurícula izquierda (fig. 12-42, *C)*. En el defecto parcial, las venas anómalas suelen drenar en la aurícula derecha o en la vena cava superior. En caso de anomalía completa del drenaje de las venas pulmonares, desembocan en la vena cava superior izquierda persistente.[5, 9]

Bibliografía

1. GRÜNWALD, P. Die Entwicklung der Vena Cava Caudalis. Z. Mikroskopischanat. Forsch., **43:** 275, 1938.
2. MCCLURE, F. W., AND BUTLER, E. G. The development of the vena cava inferior in man. Amer. J. Anat., **35:** 331, 1925.
3. REAGAN, F. P., AND ROBINSON, A. The later development of the inferior vena cava in man and in carnivora. J. Anat., **61:** 482, 1927.
4. AUER, J. The development of the human pulmonary veins and its major variations. Anat. Rec., **101:** 581, 1948.
5. NEIL, C. A. Development of pulmonary veins. Pediatrics, **18:** 880, 1956.
6. LOS, J. A. The development of the pulmonary veins and the coronary sinus in the human embryo. Doctoral thesis, University of Leyden, 1958.
7. ANDERSON, R. C., HEILIG, W., NOVICK, R., AND JARVIS, C. Anomalous inferior vena cava with azygos drainage. Amer. Heart J., **49:** 318, 1955.
8. WINTER, F. S. Persistent left superior vena cava. Angiology, **5:** 90, 1954.
9. DARLING, R. C., ROTHNEG, W. B., AND CRAIG, J. M. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart. Lab Invest., **6:** 44, 1957.

MODIFICACIONES CIRCULATORIAS POSNATALES

* CIRCULACION FETAL
* MODIFICACIONES POSNATALES

Circulación fetal

Nuestros conocimientos acerca de la circulación fetal se fundan principalmente en estudios angiocardiográficos en el cordero y el ser humano.[1-5]

Antes del nacimiento, la sangre oxigenada de la placenta vuelve al feto por la vena umbilical. Al acercarse al hígado, el caudal principal de esta sangre fluye por el conducto venoso directamente hacia la vena cava inferior, de manera que no pasa por el hígado. Una pequeña parte entra en los sinusoides hepáticos, en los cuales se mezcla con sangre que proviene de la circulación portal (fig. 12-43). Un mecanismo de esfínter en el conducto venoso, cerca de la desembocadura de la vena umbilical, regula el flujo de sangre umbilical por los sinusoides hepáticos. Se considera que este esfínter se cierra cuando, a causa de las contracciones uterinas, el retorno venoso es excesivo, lo cual impide la sobrecarga brusca del corazón.[6]

Después de un corto trayecto en la vena cava inferior, la sangre desemboca en la aurícula derecha, en la cual es guiada hacia el agujero oval por la válvula de la vena cava inferior, y la parte principal de la corriente circulatoria pasa directamente a la aurícula izquierda. Sin embargo, un pequeño volumen no puede pasar porque se lo impide el borde inferior del septum secundum, la *crista dividens,* y permanece en la aurícula derecha, donde se mezcla con la sangre desoxigenada que vuelve de la cabeza y los brazos por la vena cava superior.

Desde la aurícula izquierda, la sangre llega a ventrículo izquierdo y a aorta ascendente. Dado que las arterias coronarias y carótidas son las primeras ramas de la aorta ascendente, el miocardio y el cerebro reciben sangre bien oxigenada. La sangre insaturada que proviene de la vena cava superior fluye por el ventrículo derecho hacia el tronco de la pulmonar. Dado que la resistencia de los vasos pulmonares durante la vida intrauterina es alta, el volumen principal de esta sangre pasa directamente por el *conducto arterioso* hacia la aorta descendente, donde se mezcla con sangre de la aorta proximal. Después, la sangre se dirige hacia la placenta por las dos arterias umbilicales.

En el trayecto de la placenta a los órganos del feto, la concentración alta de oxígeno de la sangre de la vena umbilical disminuye gradualmente al mezclarse con volumen variable de sangre insaturada. Desde el punto de vista teórico, ello puede ocurrir en mayor o menor medida en los siguientes sitios: 1) en el hígado, por mezcla con pequeño volumen de sangre que vuelve del sistema portal; 2) en la vena cava inferior, que transporta sangre desoxigenada que proviene de extremidades inferiores, pelvis y riñones; 3) en aurícula izquierda, al mezclarse con sangre que vuelve de los pulmones, y 4) en la desembocadura del conducto arterioso en la aorta descendente.

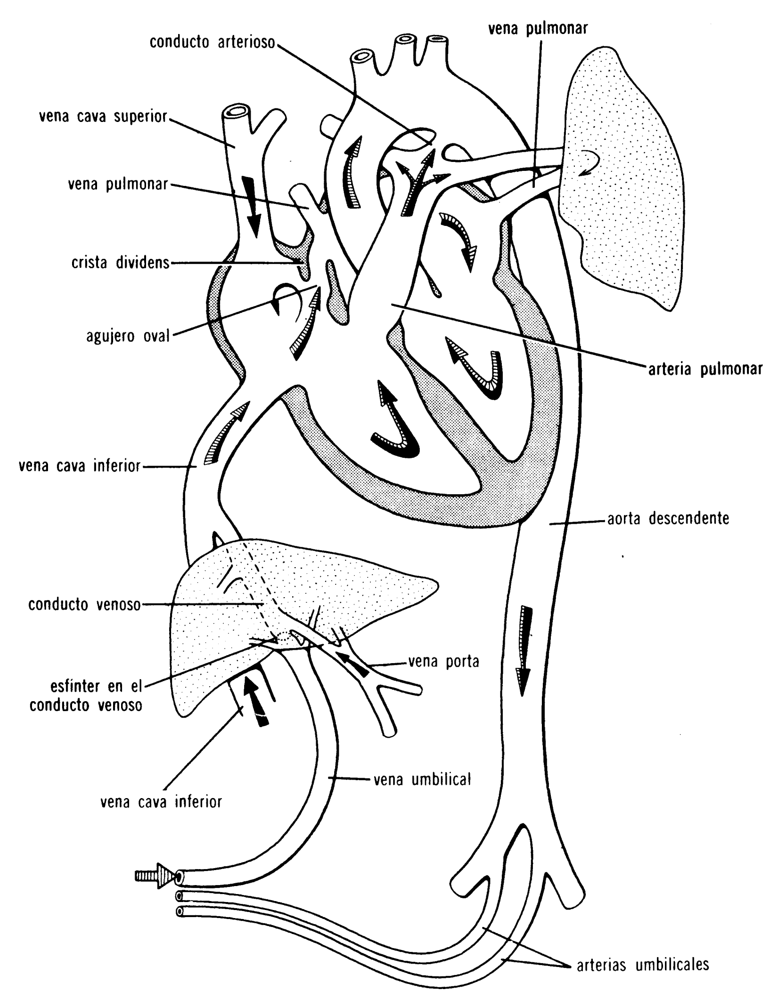


FIG. 12-43. *Esquema de la circulación del feto humano. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo.*

Modificaciones posnatales

Las modificaciones bruscas que ocurren en el sistema vascular al nacer dependen de que cesa el caudal sanguíneo placentario y comienza la respiración independiente. A causa de la compresión del tórax durante el nacimiento, el líquido amniótico del árbol bronquial es substituido por aire, y los pulmones de pronto se llenan de aire. Al propio tiempo, el conducto arterioso se oblitera por contracción muscular de la pared, de manera que el caudal de sangre que fluye por los vasos pulmonares aumenta rápidamente; ello origina, a su vez, aumento de la presión en aurícula izquierda; simultáneamente con estas modificaciones del lado izquierdo, disminuye la presión en aurícula derecha al interrumpirse el caudal sanguíneo placentario. En estas circunstancias,

el septum primum se adosa al septum secundum y hay cierre funcional del agujero oval.

En resumen, ocurren los siguientes cambios en el sistema vascular después del nacimiento (fig. 12-44):

1. *Obliteración de las arterias umbilicales.* Depende de contracción del músculo liso de la pared de los vasos, y probablemente sea causada por estímulos térmicos y mecánicos y por cambio de la concentración de oxígeno.[7] Desde el punto de vista funcional, las arterias se obliteran unos minutos después de nacer. Sin embargo, la obliteración verdadera por proliferación fibrosa puede necesitar de dos a tres meses.[8, 9] Las

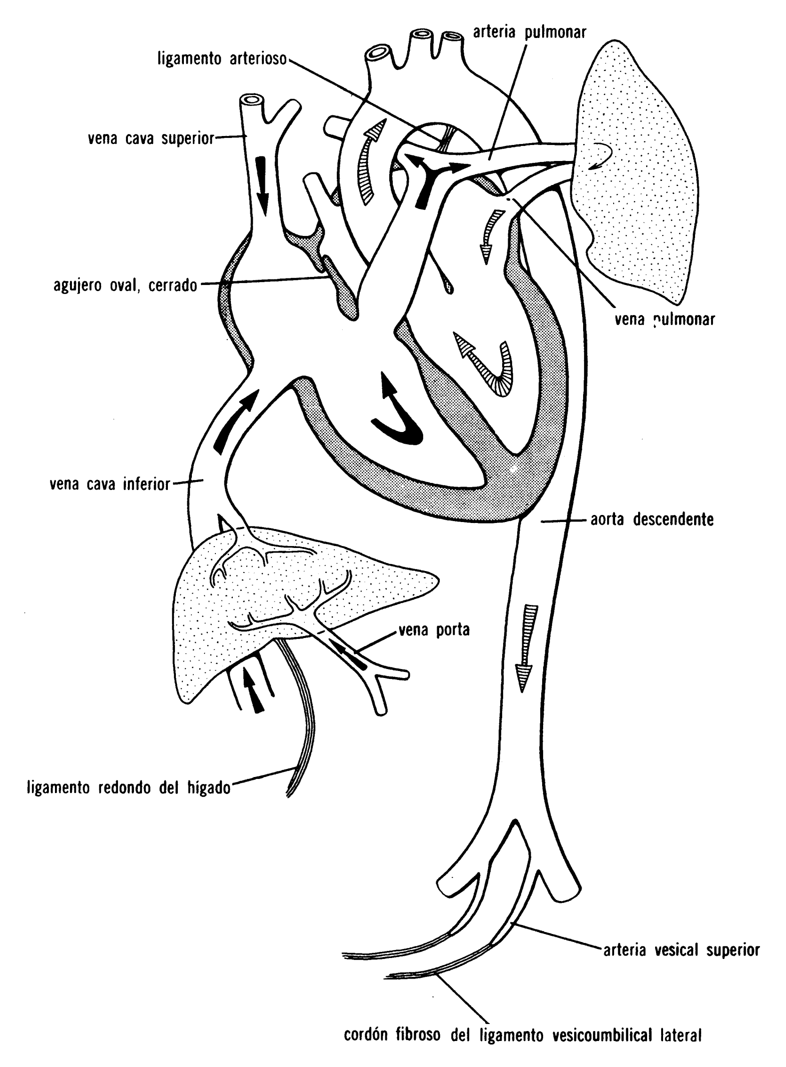


FIG. 12-44. *Esquema de la circulación en el recién nacido. Adviértanse las modificaciones que resultan de que comienza la respiración y de que se interrumpe el flujo sanguíneo placentario.*

porciones distales de las arterias umbilicales se convierten en cordones fibrosos, también llamados *ligamentos vesicoumbilicales laterales*, y las porciones proximales permanecen permeables y se llaman *arterias vesicales superiores.*

2. *Obliteración de la vena umbilical y del conducto venoso.* Ocurre poco después de que se obliteran las arterias umbilicales. En consecuencia, el neonato puede recibir sangre de la placenta cierto tiempo después de nacer, y antes de cesar este flujo puede adquirir un volumen adicional que equivale a 1 a 4.5 por 100 del peso de la sangre del pequeño. Después de obliterarse, la vena umbilical forma el *ligamento redondo del hígado* en el borde inferior del ligamento falciforme. El conducto venoso, que va del ligamento redondo a la vena cava inferior, también se oblitera y da origen al *ligamento venoso.*

3. *Obliteración del conducto arterioso.* Inmediatamente después de nacer, se oblitera por contracción de la pared muscular. Sin embargo, la angiocardiografía y el cateterismo cardiaco han revelado que no es raro que haya corto circuito de izquierda a derecha en los primeros días de la vida extrauterina.[7, 10] Se considera que se necesitan de uno a tres meses para la obliteración anatómica completa que depende de proliferación de la túnica íntima.[8] En el adulto, el conducto arterioso obliterado forma el *ligamento arterioso.*

4. *Cierre del agujero oval.* Depende del aumento de la presión en la aurícula izquierda, sumado a disminución de la presión en el lado derecho. Al ocurrir la primera respiración profunda, el septum primum es comprimido contra el septum secundum. Sin embargo, en los primeros días de la vida intrauterina, este cierre es reversible. Al llorar el niño, se establece corto circuito de derecha a izquierda, lo cual explica los periodos de cianosis en el neonato. La aposición constante motiva fusión de los dos tabiques hacia el primer año de la vida, aproximadamente. Sin embargo, en 20 a 25 por 100 de los sujetos quizá nunca haya obliteración anatómica completa.[9]

Bibliografía

1. Barclay, Q. E., Franklin, K. L., and Prichard, M. M. L. *The Fetal Circulation.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1944.
2. Barcroft, J. *Researches on Prenatal Life.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1946.
3. Lind, J., and Wegelius, C. Human fetal circulation in: the mammalian fetus; physiological aspects of development. Symposia Quant. Biol., **19:** 109, 1954.
4. Barcroft, J. Foetal and neonatal physiology. Brit. Med. Bull., **17:** 247, 1961.
5. Dawes, J. S. Changes in the circulation at birth and the effects of asphyxia. In *Recent Advances in Pediatrics.* Little, Brown & Co., Boston, 1958.
6. Gribbe, G., Hirvonen, L., Lind, J., and Wegelius, C. Cineangiocardiographic recordings of the cyclic changes in volume of the left ventricle. Cardiologia, **34:** 348, 1959.
7. Adams, F. H., and Lind, J. Physiologic studies on the cardiovascular status of normal newborn infants with special reference to the ductus arteriosus. Pediatrics, **19:** 431, 1957.
8. Ode, E. De ductus arteriosus. Doctoral thesis, University of Leyden, 1951.
9. Patten, B. M. The development of the heart. In *Pathology of the Heart*, 1st ed., edited by S. E. Gould, p. 20. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1953.
10. Lind, J., Boesen, T., and Wegelius, C. Selective angiocardiography in congenital heart disease. Progr. Cardiov. Dis., **2:** 293, 1959-60.

CAPITULO 13

Tubo digestivo y sus derivados

A consecuencia del encorvamiento cefalocaudal del embrión, la cavidad revestida de endodermo se divide en una porción intraembrionaria *(intestino primitivo),* y dos porciones extraembrionarias, el *saco vitelino* y la *alantoides* (fig. 13-1, *A-D).* En el extremo cefálico y el caudal del embrión, el intestino primitivo es un tubo ciego, llamado *intestino anterior* e *intestino posterior,* respectivamente. La porción media, el *intestino medio,* conserva pasajeramente la comunicación con el saco vitelino por virtud del *conducto onfalomesentérico* o *vitelino* (figura 13-1, *D)* (ver capítulo 5).

Para explicar el desarrollo del intestino primitivo y sus derivados, dividiremos este capítulo en cuatro partes; a saber: 1) *intestino faríngeo* o *faringe,* que forma la porción craneal del intestino anterior y comprende desde la membrana bucofaríngea hasta el divertículo traqueobronquial (figs. 13-1, *D* y 13-3); 2) *porción caudal del intestino anterior,* situada caudalmente al divertículo traqueobronquial, que abarca hasta el origen de la yema hepática; 3) *intestino medio,* que comienza caudalmente al brote hepático (vestíbulo intestinal anterior) y se extiende hasta el sitio donde, en el adulto, está la unión de los dos tercios derechos con el tercio izquierdo del colon transverso (este sitio se llama en el embrión vestíbulo intestinal posterior), y 4) *intestino posterior,* que va desde el vestíbulo intestinal posterior hasta la membrana cloacal (figs. 13-1 y 13-3).

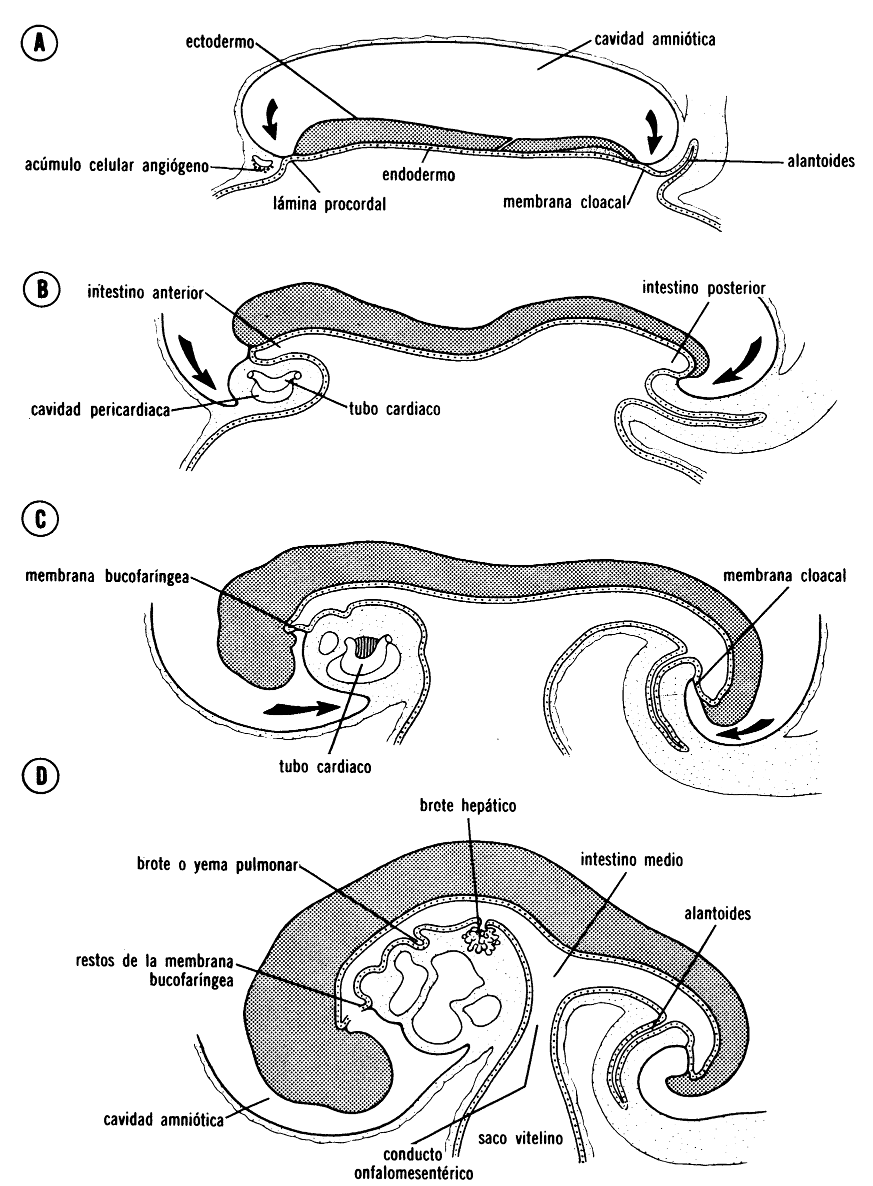


FIG. 13-1. *Esquemas de cortes sagitales de embriones en diversos periodos de desarrollo, para demostrar el efecto de la encorvadura cefalocaudal sobre la posición de la cavidad revestida de endodermo. Adviértase la formación de intestino anterior, intestino medio e intestino posterior.* A, *Embrión presomita.* B, *Embrión de 7 somitas.* C, *Embrión de 14 somitas.* D, *Al final del primer mes.*

INTESTINO FARINGEO

DESARROLLO NORMAL
* **ARCOS BRANQUIALES:** *cartílago de Meckel; huesillos del oído; apófisis estiloides; hueso hioides; cartílagos laríngeos*
* **BOLSAS FARINGEAS:** *caja del tímpano; trompa de Eustaquio; amígdala palatina; glándulas paratiroides; timo; cuerpo ultimobranquial*
* **HENDIDURAS BRANQUIALES:** *conducto auditivo externo; seno cervical*
* **SUELO DE LA FARINGE:** *lengua; glándula tiroides*
* **APARATO RESPIRATORIO:** *tráquea; bronquios; pulmones; alveolos*

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **QUISTES LATERALES DEL CUELLO (QUISTES BRANQUIALES)**
* **QUISTE Y FISTULA DEL CONDUCTO TIROGLOSO**
* **FISTULA TRAQUEOESOFAGICA Y ATRESIA DEL ESOFAGO**
* **ANOMALIAS DE LOS PULMONES**

Desarrollo normal

En su extremo cefálico, el *intestino faríngeo* o *faringe* está en contacto directo con el ectodermo del suelo del estomodeo, y la membrana de endodermo y ectodermo formada de esta manera se llama *membrana bucofaríngea* (figs. 13-1, *C* y 13-2, *A*). Hacia el final de la tercera semana intrauterina, la membrana se rompe y el intestino y el estomodeo comunican ampliamente (fig. 13-2, *B*).

Durante la cuarta y la quinta semanas de desarrollo, la faringe origina cierto número de evaginaciones, las *bolsas faríngeas* (fig. 13-3, *B*). Aparecen a lo largo de las paredes laterales y poco a poco se introducen en el mesénquima adyacente. Para el final de la quinta semana, la desembocadura de las bolsas faríngeas en la faringe tiene el aspecto de surcos (fig. 13-4, *A*). Simultáneamente con la formación de las bolsas, se advierten cuatro surcos en la superficie del embrión (fig. 13-4, *B*); reciben el nombre de *hendiduras branquiales* y se introducen en el mesénquima subyacente; aunque las hendiduras se acercan mucho a las bolsas faríngeas, rara vez comunican entre sí a manera de branquias abiertas.

Al formarse las hendiduras ectodérmicas y las evaginaciones endodérmicas, el tejido mesodérmico que rodea al intestino faríngeo es desplazado y aparecen algunas barras mesodérmicas, los *arcos branquiales* o *faríngeos* (fig. 13-4, *B*). En los vertebrados inferiores puede haber cinco arcos branquiales, o más; el embrión humano posee cinco y el más caudal es poco preciso.

Dado que la formación de los arcos branquiales guarda íntima relación con la de las bolsas endodérmicas y los surcos ectodérmicos, explicaremos en los apartados siguientes el desarrollo ulterior de los tres componentes.

Arcos branquiales

Los arcos branquiales, separados por hendiduras profundas, contribuyen en gran medida a dar su aspecto característico al embrión de cuatro a cinco semanas (figs. 5-4, 5-12 y 13-4, *B*). Al continuar el desarrollo cada arco forma sus componentes cartilaginosos y musculares

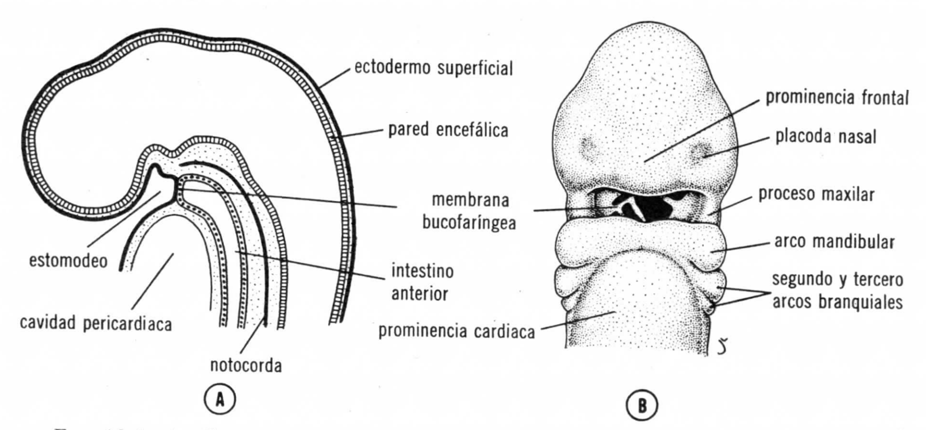


FIG. 13-2. A, *Corte sagital del extremo cefálico de un embrión de 25 días, aproximadamente. La membrana bucofaríngea es formada por el revestimiento epitelial del intestino anterior y el revestimiento ectodérmico en el fondo del estomodeo.* B, *Embrión algo mayor, visto de frente, en el cual se observa la rotura de la membrana bucofaríngea.*

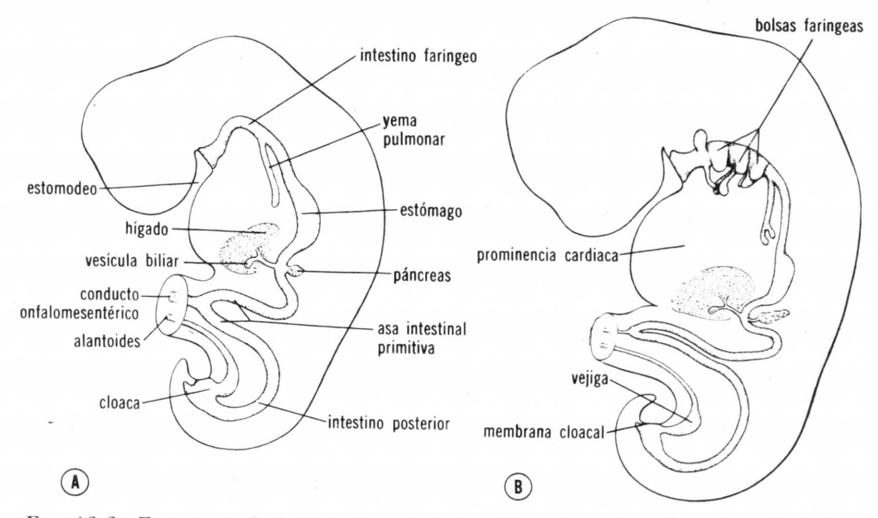


FIG. 13-3. *Esquemas de embriones en la cuarta y la quinta semanas de vida intrauterina, en los cuales se advierte la formación del aparato gastrointestinal y los derivados que provienen de la capa germinativa endodérmica.*

propios, y posee una arteria y un nervio también propios (fig. 13-5, *A, B*). Algunas porciones cartilaginosas por último desaparecen, pero otras persisten toda la vida en forma de estructuras óseas o cartilaginosas (fig. 13-6). Los músculos de los distintos arcos no siempre están unidos a los componentes óseos o cartilaginosos del arco correspondiente, pues en ocasiones emigran a regiones adyacentes. Sin embargo, siempre puede deducirse su origen, pues la inervación corresponde a la de los arcos originales.

Primer arco branquial

El cartílago del *primer arco branquial* o *arco mandibular* consiste en una porción dorsal y pequeña, llamada *proceso maxilar,* que se extiende hacia adelante debajo de la región correspondiente al ojo, y

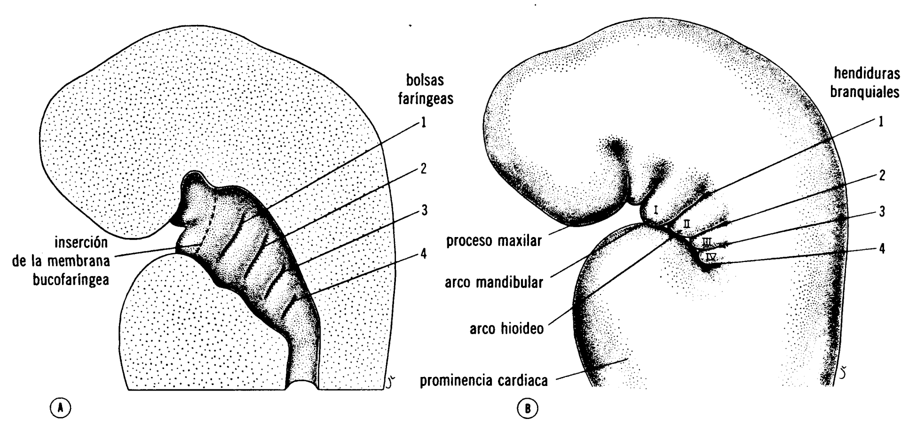


FIG. 13-4. A, *Corte sagital del extremo cefálico de un embrión de cinco semanas (6 mm, aproximadamente); obsérvense las desembocaduras de las bolsas faríngeas en la pared lateral del intestino faríngeo. La línea de guiones representa el sitio aproximado de inserción de la membrana bucofaríngea.* B, *Arcos y hendiduras branquiales en un embrión de cinco semanas.*

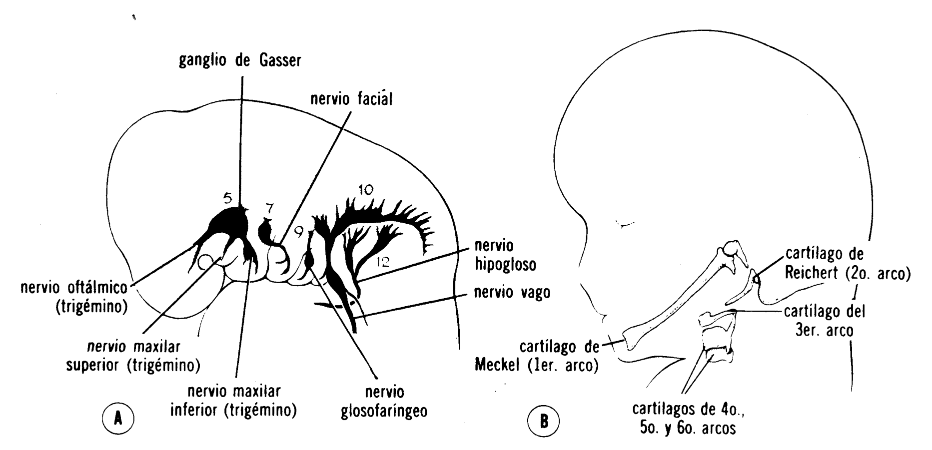


FIG. 13-5. A, *La musculatura de cada arco branquial recibe su propio par craneal. El nervio trigémino que se distribuye en el primer arco tiene tres ramas; el nervio del segundo arco es el facial y el de tercero el glosofaríngeo. Los músculos del cuarto arco reciben el nervio laríngeo superior, rama del vago, y los del sexto arco el nervio laríngeo recurrente, también rama del vago. El nervio hipogloso se distribuye en los músculos de la lengua.* B, *Esquema que muestra los componentes cartilaginosos de los arcos branquiales en el embrión humano. Algunos de ellos experimentan osificación, y otros desaparecen o se tornan ligamentosos. El proceso maxilar y el cartílago de Meckel son substituidos por los maxilares superior e inferior definitivos, los cuales se desarrollan por osificación intramembranosa.*

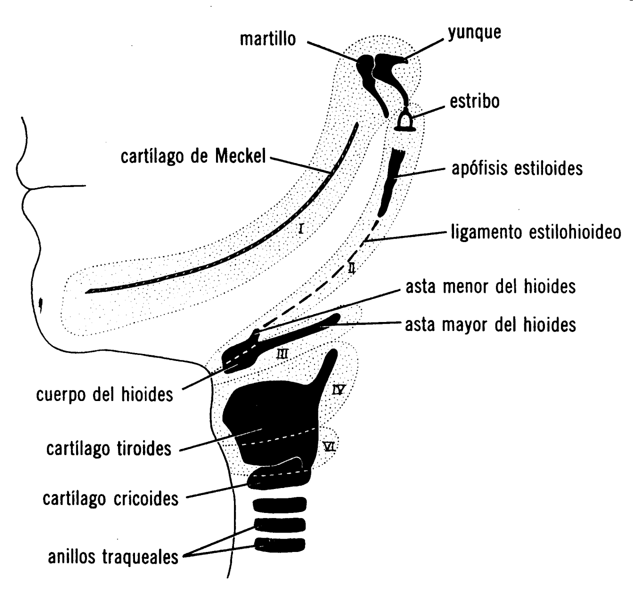


Fig. 13-6. *Esquema de los órganos definitivos formados por los componentes cartilaginosos de los diversos arcos branquiales. (Según Giroud, con modificaciones.)*

una porción ventral mucho mayor, el *proceso mandibular* o *cartílago de Meckel* (fig. 13-5, *B*). Al continuar el desarrollo, el proceso maxilar y el cartílago de Meckel experimentan regresión y desaparecen, excepto por dos pequeñas porciones en los extremos distales que persisten y forman, respectivamente, el *yunque* y el *martillo* (fig. 13-6).[1] El *maxilar inferior* se forma secundariamente por osificación intramembranosa del tejido mesodérmico que rodea al cartílago de Meckel; una parte del cartílago de Meckel experimenta transformación fibrosa y origina el *ligamento esfenomaxilar.*

Los músculos del arco mandibular (esto es: *músculos masticadores, vientre anterior del digástrico* y *músculo del martillo)* son inervados por el *maxilar inferior, rama del trigémino,* el nervio del primer arco branquial (fig. 13-5, *A*). Además, este nervio se distribuye en la piel sobre el maxilar inferior y en los dos tercios anteriores de la mucosa lingual.

Segundo arco branquial

El cartílago del *segundo arco branquial* o *arco hioideo* se llama *cartílago de Reichert* (fig. 13-5, *B*). Origina las siguientes estructuras: *estribo, apófisis estiloides del hueso temporal, ligamento estilohioideo,* y, en su parte ventral, *asta menor* y *porción superior del cuerpo del hioides* (fig. 13-6).

Los músculos del arco hioideo: *estilohioideo, del estribo, vientre posterior del digástrico* y *músculos de la expresión facial* son inervados por el *facial,* componente nervioso del segundo arco (fig. 13-5, *A*).

Tercer arco branquial

El cartílago de este arco origina la *porción inferior del cuerpo* y el *asta mayor del hioides* (fig. 13-6).

La musculatura de este arco se circunscribe al *músculo estilofaríngeo,* inervado por el *glosofaríngeo,* que es el componente nervioso del tercer arco (fig. 13-5, *A*). Dado que partes de la lengua también provienen del tercer arco, la inervación sensorial de este órgano es proporcionada en parte, por el glosofaríngeo.

Cuarto y sexto arcos branquiales

Los componentes cartilaginosos de estos arcos se fusionan y forman los *cartílagos tiroides, cricoides* y *aritenoides* de la laringe (figs. 13-5, *B* y 13-6).

Los músculos del cuarto arco (*cricotiroideo* y *constrictores de la faringe*) reciben el *nervio laríngeo superior,* rama del *vago,* componente nervioso del cuarto arco. Sin embargo, los músculos intrínsecos de la laringe reciben el *nervio laríngeo recurrente,* rama del *vago,* el que corresponde al sexto arco (fig. 13-5, *A*).

Bolsas faríngeas

El embrión humano posee cinco pares de bolsas faríngeas (figuras 13-3, *B* y 13-4, *A*). La última es atípica y a menudo se considera parte de la cuarta. Dado que el revestimiento epitelial endodérmico de las bolsas origina algunos órganos importantes, explicaremos por separado el desarrollo de cada bolsa.

Primera bolsa faríngea

La primera bolsa faríngea origina un divertículo pediculado, el *fondo de saco tubotimpánico,* que se pone en contacto con el revestimiento epitelial de la primera hendidura branquial (fig. 13-7, *A, B*). La porción distal de la evaginación se ensancha en forma de saco y constituye la *caja del tímpano* o *cavidad primitiva del oído medio.* En cambio, la porción proximal no aumenta de calibre y forma la *trompa de Eustaquio* o *faringotimpánica.* El revestimiento endodérmico de la caja del tímpano ulteriormente participa en la formación de la *membrana timpánica* o *tímpano* (ver el capítulo 17).

Segunda bolsa faríngea

La porción principal de esta bolsa experimenta obliteración. El revestimiento epitelial de la parte restante prolifera y es invadido secundariamente por tejido mesodérmico, lo cual forma el primordio de la *amígdala palatina* (fig. 13-7, *A, B*). Entre el tercero y el quinto meses, ocurre infiltración gradual de tejido linfático en la amígdala.

Tercera bolsa faríngea

La tercera y la cuarta bolsas se caracterizan en el extremo distal por las llamadas alas o prolongaciones dorsal y ventral. En la quinta semana de vida intrauterina, el epitelio del ala dorsal de la tercera

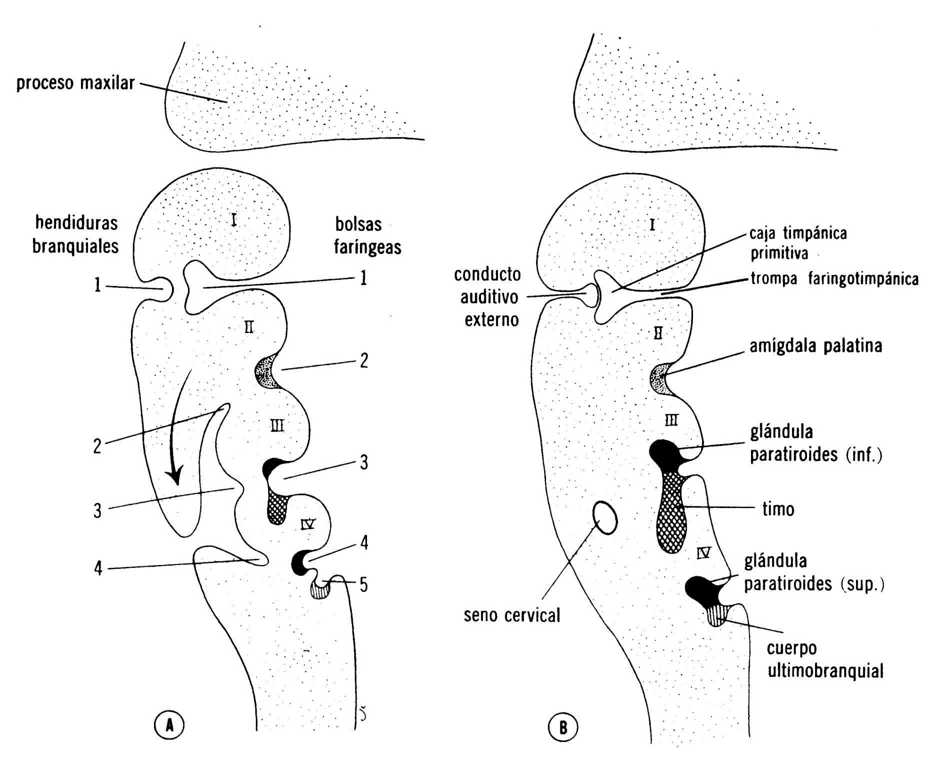


FIG. 13-7. A, *Esquema del desarrollo de las hendiduras branquiales y las bolsas faríngeas. Adviértase que el segundo arco crece sobre el tercero y el cuarto, de manera que hunde las hendiduras branquiales segunda, tercera y cuarta.* B, *Los restos de segunda, tercera y cuarta hendiduras branquiales forman el seno cervical. Adviértase, además, la diferenciación del epitelio en la pared de las bolsas faríngeas endodérmicas. (Según Starck, con modificaciones.)*

bolsa faríngea se convierte por diferenciación en *tejido paratiroideo,* y el de la porción ventral forma el primordio del *timo* (fig. 13-7, *A, B).*

Al continuar el desarrollo de los tejidos tímico y paratiroideo, se oblitera la bolsa, y en la sexta semana los primordios glandulares se han separado de la pared faríngea.[2] El timo emigra entonces en dirección caudal y medial, y lleva consigo a la paratiroides (fig. 13-8). La porción principal del timo se desplaza rápidamente hasta alcanzar su sitio definitivo en el tórax, donde se fusiona con la formación correspondiente del lado opuesto. En cambio, la parte de la cola se adelgaza y alarga, y por último se disgrega en fragmentos pequeños, que suelen desaparecer pero en ocasiones persisten incluidos en el tiroides o en nidos tímicos aislados.[3, 4]

El tejido paratiroideo de la tercera bolsa faríngea por último se sitúa sobre la cara dorsal de la glándula tiroides y, en el adulto, forma la *glándula paratiroides inferior* (fig. 13-8). De cuando en cuando, el tejido paratiroideo desciende demasiado, y en estas circunstancias puede presentarse en el polo inferior del tiroides, incluso en el tórax, cerca del timo.

Cuarta bolsa faríngea

El epitelio del ala dorsal de esta bolsa origina la *glándula paratiroides superior*. No se ha dilucidado lo que ocurre con la porción ventral de la bolsa, pero se considera que en el ser humano puede originar algo de tejido tímico que, poco después de formarse, desaparece sin participar en la constitución de la glándula definitiva. Según algunos autores, la cuarta bolsa contribuye a formar la glándula tiroides al producir el llamado *tiroides lateral*.[3, 5-7] Sin embargo, no hay datos indiscutibles de que alguna fase de la glándula tiroides en el embrión humano provenga de la cuarta bolsa branquial.

Al separarse la glándula paratiroides de la pared de la faringe, se fija al tiroides que emigra en dirección caudal y, por último, se sitúa en la cara dorsal de esta glándula; es la *glándula paratiroides superior* (fig. 13-8).

Quinta bolsa faríngea

Es la última bolsa faríngea que se desarrolla y suele considerarse parte de la cuarta. Origina el *cuerpo ultimobranquial,* que después queda incluido en la glándula tiroides.[5] En el adulto, a veces pueden identificarse los componentes del cuerpo ultimobranquial en forma de

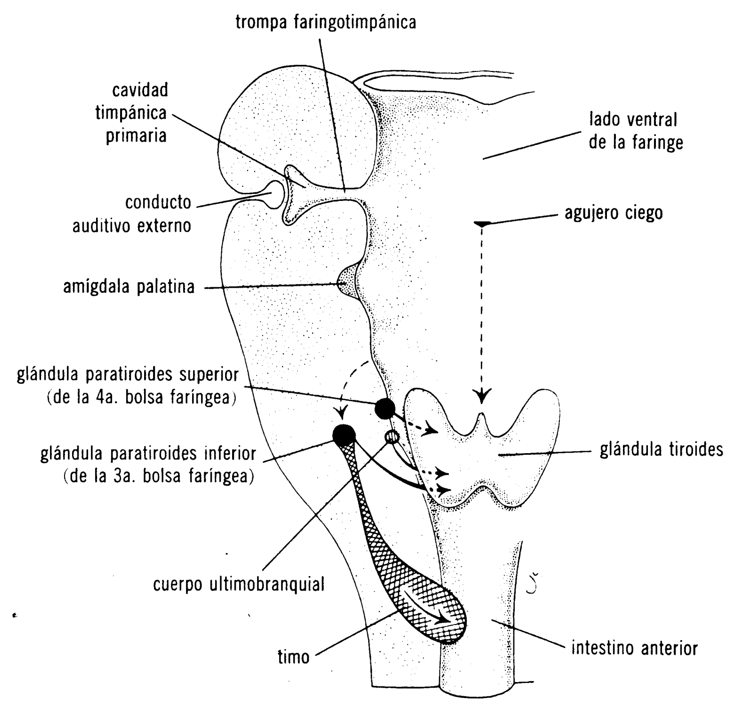


FIG. 13-8. *Esquema de la migración del timo, las glándulas paratiroides y el cuerpo ultimobranquial (vista anterior). La glándula tiroides se origina en la pared ventral de la faringe a la altura del agujero ciego, y desciende hasta alcanzar los primeros anillos traqueales. (Según Starck, con modificaciones.)*

grupos de células pálidas y voluminosas. Se han presentado muchas teorías acerca de la función y el destino definitivo del cuerpo ultimobranquial, pero ninguna se acepta en general.[4, 6, 8, 9]

Hendiduras branquiales

El embrión de cinco semanas se caracteriza por cuatro hendiduras branquiales, de las cuales sólo la primera contribuye a crear la estructura definitiva del embrión. La porción dorsal de esta hendidura se introduce en el mesodermo subyacente en dirección de la primera bolsa faríngea, y origina el *conducto auditivo externo* (figs. 13-7 y 13-8). El revestimiento epitelial en el fondo del conducto contribuye a formar el *tímpano* (ver capítulo 17).

Por la proliferación activa del tejido mesodérmico, el segundo arco branquial crece en dirección caudal y se superpone al tercero y al cuarto. Por último, el segundo arco se fusiona con el llamado *relieve epicardiaco* en la porción inferior del cuello (fig. 13-7, *A, B*); a causa del gran desarrollo del segundo arco branquial, la segunda, la tercera y la cuarta hendiduras se hunden gradualmente y dejan de estar en comunicación con la superficie (fig. 13-7, *B*). Las hendiduras forman, pasajeramente, una cavidad revestida de ectodermo, el *seno cervical,* el cual desaparece al continuar el desarrollo.

Suelo de la faringe

Lengua

En el embrión de cuatro semanas, aproximadamente, la lengua se presenta como dos *protuberancias linguales laterales* y un abultamiento mediano, el *tubérculo impar* (fig. 13-9, *A*). Los tres abultamientos resultan de proliferación del mesodermo en las porciones ventrales del arco mandibular. El mesodermo del segundo y el tercer arcos, y de parte del cuarto, forma un abultamiento mediano, la *cópula* o *eminencia hipobranquial;* por último, un tercer abultamiento en la línea media, formado por la parte posterior del cuarto arco branquial, manifiesta el desarrollo de la *epiglotis.* Inmediatamente detrás de esta formación está la *canaladura traqueobronquial* u *orificio laríngeo,* limitado lateralmente por las *prominencias* o *protuberancias aritenoideas.*

Como consecuencia de la proliferación y la penetración del mesodermo adyacente hacia las protuberancias linguales laterales, estas últimas aumentan mucho de volumen y se fusionan en la línea media, lo cual forma los dos tercios anteriores o *cuerpo de la lengua* (figura 13-9, *B*). Dado que la mucosa que cubre al cuerpo de la lengua proviene del primer arco faríngeo, es inervada por el *maxilar inferior, rama del trigémino.* El cuerpo de la lengua está separado del tercio posterior del órgano por un surco en forma de V, llamado *surco terminal* (fig. 13-9, *B*).

La porción posterior o *raíz de la lengua* proviene de los arcos branquiales segundo y tercero, y de parte del cuarto. En el adulto, la inervación sensitiva de esta parte de la lengua proviene del *glosofaríngeo,* por lo cual parece probable que el tejido del tercer arco branquial crezca más que el del segundo. La porción más posterior de la lengua y la epiglotis reciben el *nervio laríngeo superior,* lo cual indica que provienen del cuarto arco branquial.

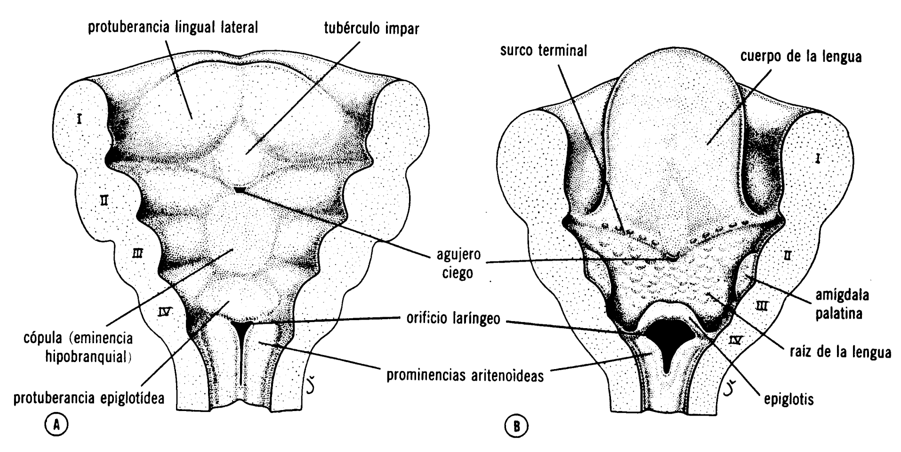


FIG. 13-9. *Porciones ventrales de los arcos branquiales vistas desde arriba, para apreciar el desarrollo de la lengua. Los arcos branquiales cortados se indican con los números I a IV.* A, *A las cinco semanas (aproximadamente 6 mm).* B, *En el quinto mes; adviértanse el agujero ciego, el sitio de origen del primordio tiroideo y el surco terminal que forma la línea divisoria entre primero y segundo arcos branquiales.*

Parte de los músculos linguales probablemente experimenten diferenciación in situ, pero se considera que otros derivan del mesodermo originado en los somitas occipitales. Como apoyo de esta última teoría, se menciona que los músculos de la lengua son inervados por el hipogloso.

Glándula tiroides

La glándula tiroides aparece en la tercera semana de desarrollo, en forma de proliferación epitelial del suelo del intestino faríngeo, entre el tubérculo impar y la cópula, sitio que ulteriormente corresponde al *agujero ciego* (figs. 13-9 y 13-10).[10] Al avanzar el desarrollo, el primordio tiroideo atraviesa el mesodermo subyacente y desciende por delante del intestino faríngeo como divertículo bilobulado (fig. 13-10). Durante la migración, la glándula sigue unida al suelo del intestino faríngeo por virtud de un conducto de pequeño calibre, el *conducto tirogloso,* que ulteriormente se torna macizo y desaparece.

Al continuar el desarrollo, la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos de la laringe, y en la séptima semana alcanza su situación definitiva delante de la tráquea (fig. 13-13). Para entonces, presenta la porción mediana estrecha llamada istmo y los dos lóbulos laterales; se discute aún si parte del tiroides se forma por proliferación epitelial de la cuarta bolsa faríngea.[3, 5-7]

El tiroides comienza a funcionar aproximadamente al final del tercer mes, etapa en la cual pueden observarse los primeros folículos llenos de coloide.

De la descripción hecha se deduce que el intestino faríngeo del embrión origina la porción principal de la cavidad bucal, lengua, glándula tiroides y los diversos órganos que provienen del revestimiento epitelial de las bolsas faríngeas. Sólo después de haber hecho lo anterior puede compararse a la laringe definitiva, que se divide en nasofaringe

y bucofaringe. La división laríngea de la faringe definitiva está situada dorsalmente en relación con los componentes cartilaginosos de la laringe.

Aparato respiratorio

En el embrión de tres semanas de edad, aproximadamente (longitud de cráneo a rabadilla, 3 mm), el primordio del aparato respiratorio se presenta en forma de evaginación endodérmica de la pared ventral del intestino anterior, en situación caudal inmediata en cuanto a la eminencia hipobranquial (figs. 13-3 y 13-11). En consecuencia, el aparato respiratorio tiene origen endodérmico.

En etapa inicial, el *divertículo respiratorio* comunica ampliamente con el intestino anterior, pero pronto queda separado del mismo por el *tabique traqueoesofágico* (fig. 13-11), excepto en la desembocadura de la laringe, donde el primordio respiratorio sigue comunicado con el intestino anterior por virtud del *orificio laríngeo* (fig. 13-9, *B*). En consecuencia, el intestino anterior se divide en una porción ventral, el *primordio respiratorio,* y una porción dorsal, el *esófago.*

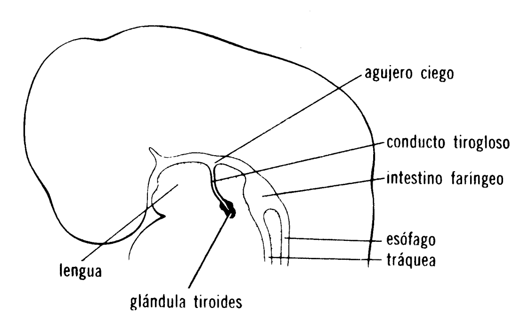


FIG. 13-10. *El primordio tiroideo comienza en forma de divertículo epitelial en la línea media de la faringe, en sitio caudal inmediato al tubérculo impar. Después desciende en el mesénquima laxo que rodea al intestino anterior, pero sigue conectado pasajeramente con el interior del intestino por virtud del conducto tirogloso.*

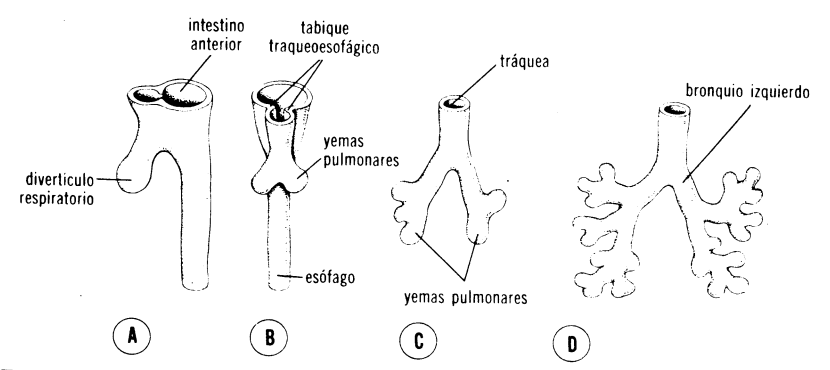


FIG. 13-11. *Periodos sucesivos de desarrollo de tráquea y pulmones.* A, *A las tres semanas, vista lateral.* B, *Cuatro semanas, vista ventral.* C, *Cinco semanas.* D, *Seis semanas. (Modificado de varios autores.)*

Tráquea, bronquios y pulmones

En el curso de su separación del intestino anterior, el primordio respiratorio comienza a crecer en dirección caudal y forma una estructura mediana, la *tráquea,* y dos evaginaciones laterales, los brotes o *yemas pulmonares* (fig. 13-11, *B, C*). La yema pulmonar derecha ulteriormente se divide en tres ramas, los *bronquios principales,* y el brote izquierdo en dos bronquios principales (fig. 13-11, *C*), lo cual anuncia la aparición de tres lóbulos derechos y dos izquierdos (fig. 13-11, *D*).

En el desarrollo ulterior, los bronquios principales se dividen repetidamente por dicotomía, y para el final del sexto mes han originado alrededor de 17 generaciones de subdivisiones. Antes que el árbol bronquial llegue a su forma definitiva, sin embargo, se forman seis divisiones adicionales, que aparecen en la vida extrauterina.[11, 12] Al desarrollarse, los pulmones emigran en dirección caudal, y para la época del nacimiento la bifurcación de la tráquea está situada a la altura de la cuarta vértebra dorsal. El mesodermo que rodea al árbol bronquial se convierte por diferenciación en cartílago, tejido muscular y vasos sanguíneos, lo cual origina una armazón de mesodermo alrededor del árbol bronquial endodérmico.

Alveolos

Al comenzar la respiración, el extremo distal de los bronquiolos terminales se dilata, y aparecen los alveolos revestidos de células epiteliales planas de origen endodérmico.[11] Se consideraba que las células epiteliales de los alveolos desaparecían y la pared endotelial de los capilares quedaba en contacto directo con el aire alveolar.[13, 14] Sin embargo, se acepta, en general, que persisten las células epiteliales alveolares y tienen contacto íntimo con la pared endotelial de los capilares circundantes.[15, 16]

Aunque pueden ocurrir movimientos torácicos semejantes a los respiratorios durante la vida intrauterina, en mortinatos los alveolos están colapsados y el árbol bronquial ocupado por líquido amniótico. En estado normal, el líquido amniótico experimenta resorción rápida poco después de nacer, y para el tercer día de la vida extrauterina todos los alveolos se han expandido.

Malformaciones congénitas

Quistes cervicales laterales (quistes branquiales)

En la sexta semana de vida intrauterina, el segundo arco branquial crece caudalmente sobre el tercero y el cuarto, y se fusiona con el relieve epicardiaco en la porción inferior del cuello. De esta manera, las hendiduras branquiales segunda, tercera y cuarta son cubiertas por el segundo arco branquial (figs. 13-7, *B* y 13-12, *A*). Cuando no ocurre este fenómeno, los restos de las hendiduras branquiales, que reciben el nombre de *seno cervical,* quedan en comunicación con la superficie por un conducto estrecho, llamado *fístula branquial* (fig. 13-12, *A*). Se presenta en la porción lateral del cuello inmediatamente por delante del músculo esternocleidomastoideo, y suele drenar un *quiste cervical lateral.*

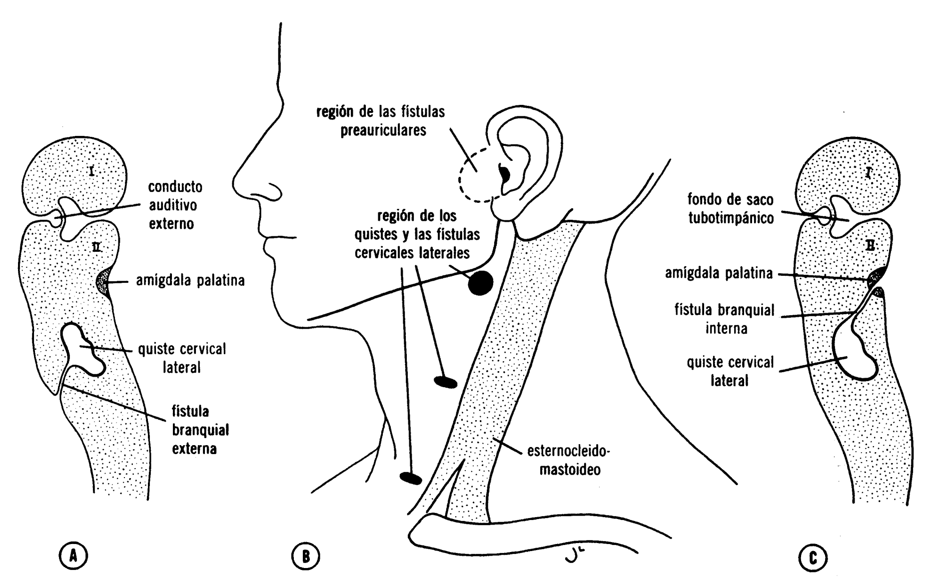


FIG. 13-12. A, *Esquema de un quiste cervical lateral que desemboca en la región lateral del cuello por virtud de una fístula.* B, *Sitios donde se presentan quistes y fístulas cervicales laterales por delante del esternocleidomastoideo. Adviértase también la zona en que ocurren las fístulas preauriculares.* C, *Quiste cervical lateral que desemboca en la faringe a la altura de la amígdala palatina.*

Estos quistes son restos del seno cervical y por lo regular están situados inmediatamente por abajo del ángulo del maxilar inferior (fig. 13-12, *B)*.[17] Sin embargo, pueden aparecer en cualquier sitio a lo largo del borde anterior del esternocleidomastoideo.[18] A menudo no se advierte al nacer el quiste cervical lateral y sólo se descubre al aumentar de volumen en edad ulterior. Estos quistes con frecuencia poseen cristales de colesterol; además, hay tendencia a convertirse en carcinoma epidermoide.

Una anomalía poco frecuente es la *fístula branquial interna.* El seno cervical comunica con la faringe por un conducto de pequeño calibre, que suele desembocar en la región amigdalina (fig. 13-12, *C)*. La fístula parece indicar rotura de la membrana que separa la segunda hendidura branquial y la segunda bolsa faríngea en algún momento del desarrollo.[19]

En ocasiones, la fístula branquial se confunde con la *fístula preauricular,* la cual se aprecia por delante del oído y probablemente no guarde relación con las fístulas branquiales (fig. 13-12, *B)*. Se considera que resulta de desaparición incompleta de uno de los surcos entre los tubérculos auriculares (ver capítulo 17).[20]

Quiste y fístula tiroglosos

El quiste tirogloso puede presentarse en cualquier sitio del trayecto de emigración de la glándula tiroides, pero siempre está en la línea media o cerca de ella. Como su nombre indica, es un resto quístico del conducto tirogloso, que en el embrión conecta la glándula tiroides

con el suelo de la faringe. Aunque 50 por 100 de estos quistes, aproximadamente, están situados cerca del hioides, incluso detrás del mismo (fig. 13-13), también pueden observarse en la base de la lengua o cerca del cartílago tiroides.[21, 22]

En ocasiones el quiste tirogloso comunica con el exterior por un conducto, la *fístula del conducto tirogloso,* que suele ser secundaria a rotura del quiste, pero puede ser defecto congénito.

En cualquier sitio del camino descendente que sigue el tiroides puede presentarse *tejido tiroideo aberrante;* aparece por lo regular en la base de la lengua, inmediatamente por atrás del agujero ciego, y puede presentar las enfermedades características de la glándula.[23, 24]

La *hipoplasia* y la *aplasia* tiroideas, de carácter congénito, se observan rara vez. En fecha reciente se planteó la hipótesis de que los anticuerpos que circulan en la sangre materna durante la gestación causen hipoplasia tiroidea en el embrión.[25, 26] Sin embargo, no hay datos suficientes que comprueben esta teoría de autoinmunización.

Fístula traqueoesofágica y atresia esofágica

En la variante más corriente de esta anomalía, la porción proximal del esófago es un saco ciego, y la porción distal comunica con la tráquea por un conducto de escaso calibre inmediatamente por arriba de la bifurcación (fig. 13-14, *A*).[27] Se considera que esta anomalía resulta de desviación espontánea del tabique traqueoesofágico en dirección posterior, o de algún factor mecánico que empuja la pared dorsal del

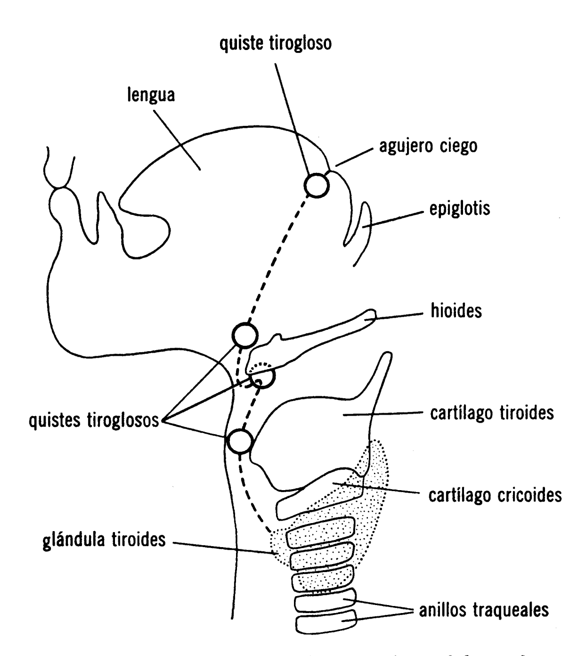


FIG. 13-13. *Esquema que muestra el sitio de los quistes del conducto tirogloso; suelen observarse en la región hioidea y siempre están cerca de la línea media. La línea de guiones indica el camino descendente del tiroides desde el agujero ciego hasta la posición definitiva por delante de la tráquea.*

intestino hacia adelante.[28, 29] En ocasiones, en lugar de fístula entre tráquea y porción distal del esófago hay un cordón ligamentoso (figura 13-14, *B*). Es poco frecuente que desemboquen en la tráquea las porciones proximal y distal del esófago (fig. 13-14, *C*).[30]

La atresia esofágica impide el paso normal de líquido amniótico al aparato intestinal, de manera que se acumula exceso de líquido en el saco amniótico y, en consecuencia, aumenta de volumen el útero. Aunque el neonato que padece atresia del esófago puede tener aspecto normal, en los primeros intentos para beber se llenará rápidamente la porción proximal del esófago y el líquido se derrama a tráquea y pulmones. Ello suele causar neumonía por aspiración. Si se diagnostica en etapa temprana, puede efectuarse reparación adecuada.

Anomalías de los pulmones

Se han descrito muchas anomalías de pulmones y árbol bronquial; por ejemplo: tráquea ciega con agenesia pulmonar, y agenesia de un pulmón; sin embargo, la mayor parte de las anomalías macroscópicas son poco frecuentes.[31] Se advierten más a menudo las divisiones anómalas del árbol bronquial, que en ocasiones motivan lóbulos supernumerarios; estas variaciones del árbol bronquial tienen poca importancia funcional, pero pueden motivar dificultades inesperadas al practicar broncoscopia.

Tienen mayor interés los *lóbulos pulmonares ectópicos* que nacen de tráquea o esófago. Se considera que son formados por brotes respiratorios adicionales del intestino anterior que se desarrollan independientemente del aparato respiratorio principal.

Tienen mayor importancia desde el punto de vista clínico los *quistes pulmonares congénitos;* se forman por dilatación de bronquios terminales o de mayor calibre, pueden ser múltiples y dar al pulmón aspecto

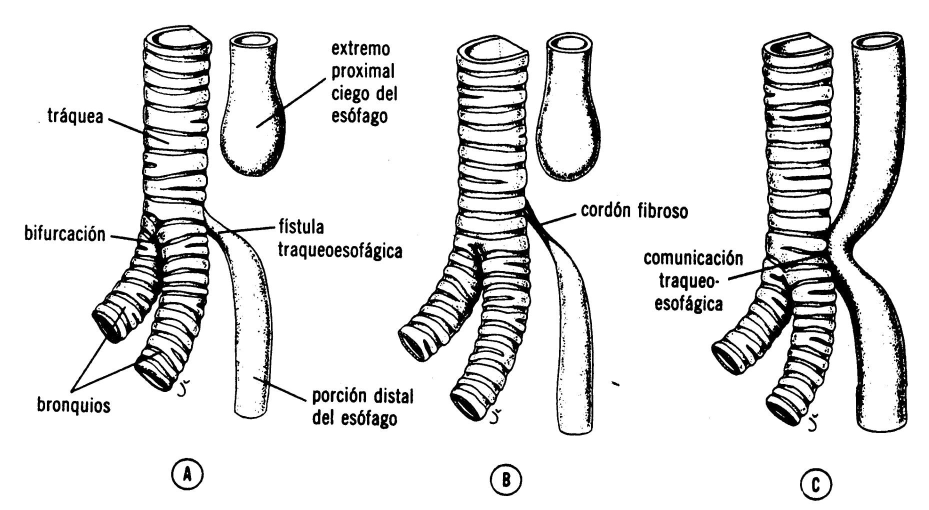


FIG. 13-14. A, *Atresia esofágica con fístula traqueoesofágica.* B, *Atresia del esófago; la conexión entre la porción distal del esófago y la tráquea es un cordón fibroso.* C, *Las porciones proximal y distal del esófago están unidas a la tráquea por un conducto de escaso calibre.*

de panal en la radiografía, o se limitan a uno o más quistes voluminosos. Dado que las formaciones quísticas del pulmón suelen drenar de manera insuficiente, a menudo causan infecciones crónicas. Sin embargo, gracias a los adelantos en cirugía torácica, en la actualidad son operables muchos trastornos quísticos pulmonares.

Bibliografía

1. Hanson, J. R., and Anson, B. J., and Best, T. H. The early embryology of the auditory vesicles in man. Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., **33:** 350, 1959.
2. Norris, E. H. The parathyroid glands and the lateral thyroid in man; their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. Contrib. Embryol., **26:** 247, 1937.
3. Norris, E. H. The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man; in which the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered. Contrib. Embryol., **27:** 193, 1938.
4. Gilmour, J. R. The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. J. Path. Bact., **45:** 507, 1937.
5. Kingsbury, B. F. The question of a lateral thyroid in mammals, with special reference to man. Amer. J. Anat., **65:** 333, 1939.
6. Van Dyke, J. H. Behavior of the ultimobranchial tissue in the postnatal thyroid gland. Amer. J. Path., **76:** 201, 1945.
7. Watzka, H. Vergleichende Untersuchungen über den Ultimobranchialen Körper. Z. Mikroskopischanat. Forsch., **34:** 485, 1933.
8. Weller, G. L. Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. Contrib. Embryol., **24:** 93, 1933.
9. Boyd, J. D. Development of the thyroid and parathyroid glands and the thymus. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., **7:** 455, 1950.
10. Sgalitzer, K. E. Contribution to the study of the morphogenesis of the thyroid gland. J. Anat., **75:** 389, 1941.
11. Broman, T. Zur Kenntnis der Lungenentwicklung. Anat. Anz., **57:** 83, 1923.
12. Wilson, H. G. Postnatal development of the lung. Amer. J. Anat., **41:** 97, 1928.
13. Clements, L. P. Embryonic development of the respiratory portion of the pig's lung. Anat. Rec., **70:** 575, 1938.
14. Loosli, C. G., and Potter, E. L. The prenatal development of the human being. Anat. Rec., **109:** 320, 1951.
15. Low, F. N. The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man. Anat. Rec., **117:** 241, 1951.
16. Bertalanffy, F. D., and Leblond, C. P. Structure of respiratory tissue. Lancet, **2:** 1365, 1955.
17. Gross, R. E., and Ladd, W. E. *Abdominal Surgery of Infancy and Childhood.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1953.
18. Neel, H. B., and Pemberton, J. deJ. Lateral cervical (branchial) cysts and fistulas. Surgery, **18:** 267, 1945.
19. Douglas, J. Branchiogenetic cyst with sinus leading into pharynx. Ann. Surg., **67:** 240, 1918.
20. Martins, A. G. Lateral cervical and pre-auricular sinuses. Brit. Med. J., **5:** 255, 1961.
21. Marshall, S. F., and Beeker, W. F. Thyroglossal cysts and sinuses. Ann. Surg., **129:** 642, 1949.
22. McClintock, J. C., and Mahaffey, D. E. Thyroglossal tract lesions. In *Transactions of the American Goiter Association*, Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1950.
23. Goetsch, E. Lingual goiter. Ann. Surg., **127:** 291, 1948.

24. Montgomery, M. L. Lingual thyroid; a comprehensive review. Western J. Surg., **44:** 54, 1936.
25. Blizzard, R. M., Chandler, R. W., Landing, B. H., Petit, M. D., and West, C. D. Maternal auto-immunization to thyroid as probable cause of athyrotic cretinism. New Engl. J. Med., **263:** 336, 1960.
26. Sutherland, J. M., Esselborn, V. M., Burket, R. L., Shillman, T. B., and Benson, J. T. Familial non-goiterous cretinism apparently due to maternal anti-thyroid antibody. New Engl. J. Med., **263:** 336, 1960.
27. Ladd, W. E. Congenital anomalies of the esophagus. Pediatrics, **6:** 9, 1950.
28. Gruenwald, P. A case of atresia of the esophagus combined with tracheo-esophageal fistula in a 9 mm. human embryo, and its embryological explanation. Anat. Rec., **78:** 293, 1940.
29. Langman, J. Esophagus atresia accompained by vessel anomalies. Arch. Chir. Neerl., **4:** 39, 1952.
30. Herweg, J. C., and Ogura, J. H. Congenital tracheo-esophageal fistula without esophageal atresia; endoscopic diagnostic technique. J. Pediat., **47:** 293, 1955.
31. Thomas, L. B., and Boyden, E. A. Agenesis of the right lung. Surgery, **31:** 429, 1952.

PORCION CAUDAL DEL INTESTINO ANTERIOR

DESARROLLO NORMAL
* ESOFAGO
* ESTOMAGO
* DUODENO
* HIGADO Y VESICULA BILIAR
* PANCREAS

MALFORMACIONES CONGENITAS
* ESTENOSIS PILORICA
* ATRESIA VESICULAR Y DE VIAS BILIARES
* PANCREAS ANULAR
* TEJIDO PANCREATICO HETEROTOPICO

Desarrollo normal

Esófago

El esófago se extiende desde el divertículo respiratorio hasta la dilatación fusiforme que origina el estómago (figs. 13-3 y 13-15). En etapa inicial, el esófago es muy corto, pero al descender corazón y pulmones se alarga rápidamente. El revestimiento muscular, formado por el mesénquima circundante, es estriado en los dos tercios superiores y liso en el tercio inferior.

Estómago

La primera manifestación del estómago es una dilatación fusiforme del intestino anterior en la quinta semana de vida intrauterina (figura 13-15). En las semanas siguientes, se modifican mucho el aspecto y la situación, a causa de diferencias de la rapidez de crecimiento de diversas porciones de la pared, y de cambios en la posición de los órganos adyacentes.[1] La forma más sencilla de explicar los cambios de posición del estómago consiste en suponer que, durante su crecimiento, experimenta rotación siguiendo dos ejes, uno longitudinal y el otro anteroposterior (fig. 13-16).

En el eje longitudinal, el estómago efectúa rotación de 90° en el sentido de las manecillas del reloj, de manera que el lado izquierdo se orienta hacia adelante y el lado derecho hacia atrás (fig. 13-16, *A, B, C)*. En consecuencia, el nervio vago izquierdo, que inicialmente se distribuía en el lado izquierdo del estómago, inerva la pared anterior; de manera análoga, el nervio vago derecho se distribuye en la pared posterior. Durante la rotación, la porción posterior original del estómago crece más rápidamente que la anterior, por lo cual se forman las *curvaturas mayor* y *menor* (fig. 13-16, *C)*. Dado que en esta etapa del desarrollo en el estómago está unido a las paredes corporales posterior y anterior por los mesogastrios dorsal y ventral, respectivamente (ver capítulo 14), se considera que la rotación del eje longitudinal tira

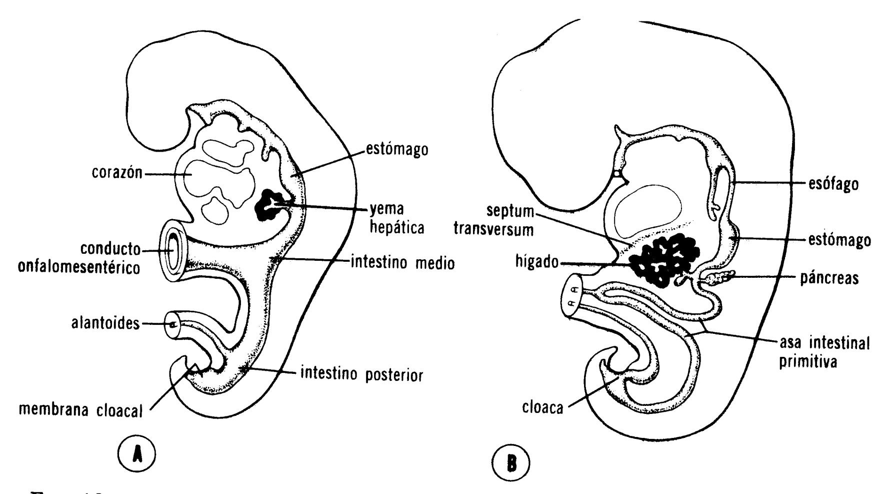


FIG. 13-15. A, *Esquema de un embrión de 3 mm (25 días, aproximadamente), en el cual se advierte el aparato gastrointestinal primitivo. Obsérvese la formación del divertículo hepático, que proviene del revestimiento epitelial endodérmico de la porción terminal del intestino anterior.* B, *Esquema de un embrión de 5 mm (alrededor de 32 días). Los cordones hepáticos epiteliales se introducen en el mesénquima del septum transversum. Obsérvese el asa intestinal primaria.*

del mesogastrio dorsal hacia la izquierda y ayuda a formar la *bolsa omental* o *epiploica,* fondo de saco peritoneal situado detrás del estómago (fig. 13-16, *D, E, F).*

En etapa inicial, los extremos cefálico y caudal del estómago están situados en la línea media, pero al continuar el crecimiento la porción caudal o *pilórica* se desplaza hacia la derecha y arriba, y la porción cefálica o *cardiaca* se desplaza a la izquierda y algo hacia abajo (figura 13-16, *G, H).* De esta manera, el estómago adquiere su posición definitiva y el eje longitudinal desciende de izquierda a derecha. La curvatura mayor se orienta hacia abajo, y la curvatura menor hacia arriba y a la derecha (figs. 13-16 y 14-11).

Duodeno

Esta porción del aparato intestinal es formada por la parte terminal del intestino anterior y la porción cefálica del intestino medio. La unión de ambas porciones está situada en un punto inmediatamente distal al origen de la yema hepática (fig. 13-15). Al experimentar rotación el estómago, el duodeno adopta forma de asa en U, gira a la derecha y, por último, adquiere situación retroperitoneal (ver capítulo 14). Durante el segundo mes el duodeno puede presentar obliteración pasajera; en estado normal, vuelve a canalizarse poco después.

Hígado y vesícula biliar

El primordio hepático aparece hacia la mitad de la tercera semana en forma de evaginación del epitelio endodérmico en el extremo distal del intestino anterior (fig. 13-15, *A, B).* Esta evaginación, llamada *divertículo hepático,* consiste en cordones celulares de proliferación rá-

pida que se introducen en el *septum transversum;* esto es: la placa mesodérmica entre la cavidad pericardiaca y el pedículo del saco vitelino (fig. 13-15, *A, B*). Los cordones de células hepáticas siguen introduciéndose en el septum transversum, al tiempo que la comunicación entre el divertículo hepático y el intestino anterior (duodeno) disminuye de calibre, formándose así el *conducto biliar;* éste produce una pequeña evaginación ventral, que originará vesícula biliar y conducto quístico (figs. 13-15, *B,* 13-17 y 13-18). Al continuar el desarrollo, los cordones hepáticos epiteliales se entremezclan con los senos sanguíneos de las venas onfalomesentéricas y umbilicales en el septum transversum y así se forma el tejido mesenquimatoso del hígado. Los componentes de tejido conectivo del hígado provienen del mesodermo del septum transversum.

Por su crecimiento rápido ininterrumpido, el hígado se torna demasiado voluminoso para los límites del septum transversum y poco a poco sobresale en la cavidad abdominal. El mesodermo del septum transversum situado entre la pared abdominal y el hígado se torna

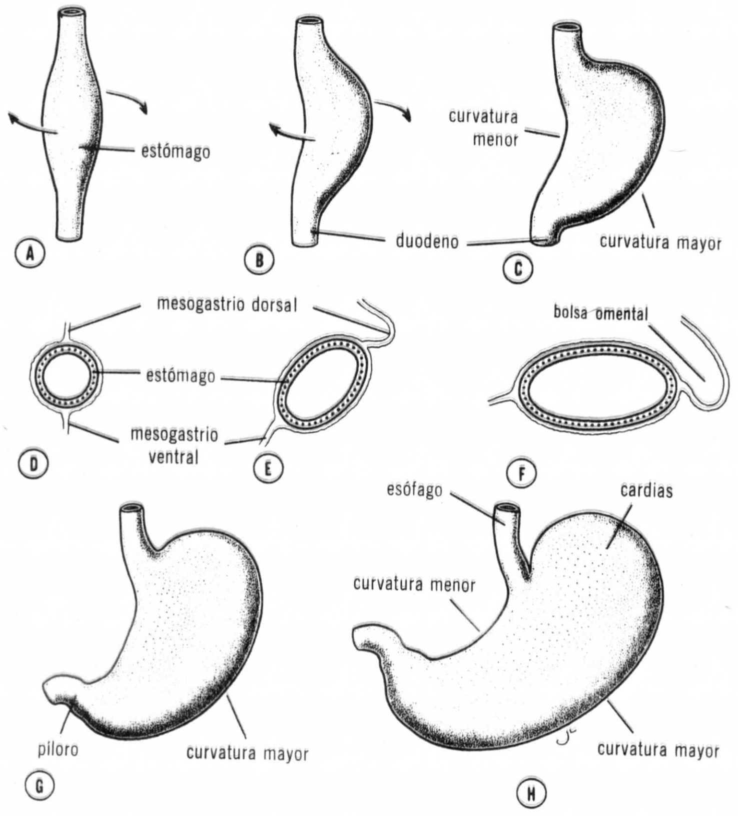


FIG. 13-16. *Representación esquemática de los cambios de posición del estómago.* A, B, *y* C *muestran la rotación del estómago siguiendo su eje longitudinal, vista por delante.* D, E *y* F *muestran, en corte transversal, el efecto de la rotación sobre las inserciones peritoneales.* G *y* H *muestran la rotación del estómago siguiendo su eje anteroposterior (vista por la cara anterior).*

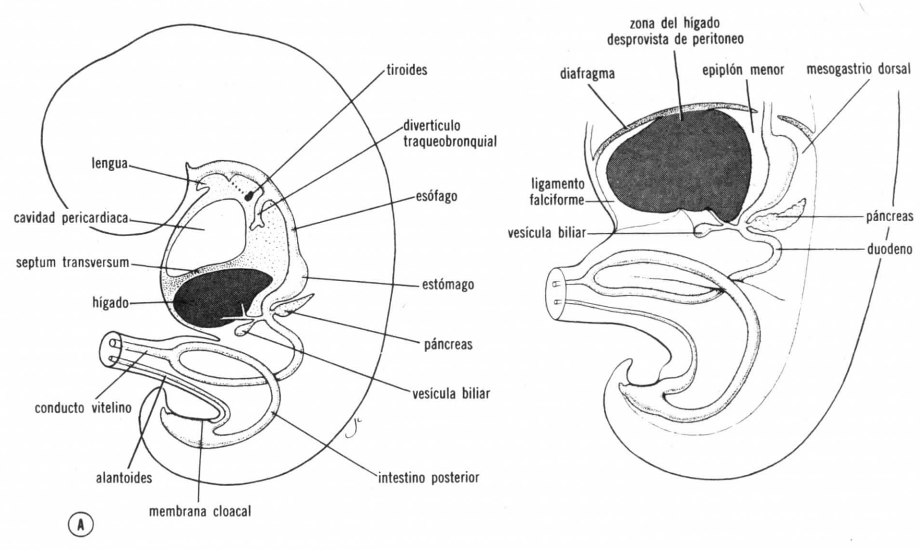


FIG. 13-17. A, *Esquema de un embrión de 9 mm (36 días, aproximadamente). El hígado crece caudalmente hacia la cavidad abdominal. Adviértase la condensación de mesénquima en la zona situada entre el hígado y la cavidad pericardiaca, que presagia la formación del diafragma.* B, *Dibujo de un embrión algo mayor. Obsérvense el ligamento falciforme que va desde la pared abdominal anterior hasta el hígado, y el epiplón menor, entre el hígado y el intestino anterior (estómago y duodeno). El hígado está completamente rodeado de peritoneo, excepto en la zona de contacto con el diafragma, llamada área hepática desprovista de peritoneo.*

tenso y se adelgaza, lo cual forma una membrana delgada, llamada *ligamento falciforme* (fig. 13-17, *A, B*). La vena umbilical, que en etapa inicial está en el mesodermo del septum transversum, se dispone en el borde libre y caudal del ligamento falciforme. De manera análoga, el mesodermo del septum transversum entre el hígado y el intestino anterior (estómago y duodeno) se torna tenso y membranoso, lo cual forma el *epiplón menor*. En el borde caudal o libre del epiplón menor se presentan conducto biliar, vena porta y arteria hepática. Cuando el hígado sobresale caudalmente hacia la cavidad abdominal, el mesodermo del septum transversum situado entre el hígado y el intestino anterior, y entre el hígado y la pared anterior del abdomen se torna membranoso, formándose el *epiplón menor* y el *ligamento falciforme,* respectivamente. Estas estructuras, en combinación, constituyen la conexión peritoneal entre el intestino anterior y la pared anterior del abdomen, y se llama *mesogastrio ventral*. El mesodermo sobre la superficie del hígado se convierte por diferenciación en peritoneo, excepto en la superficie craneal (fig. 13-17, *B*); en esta zona, el hígado sigue el contacto con la porción más craneal del septum transversum; esta porción del septum consiste en mesodermo íntimamente empacado, y formará parte importante del diafragma. La superficie del hígado que está en contacto con el diafragma futuro nunca es revestida de peritoneo y se llama *zona del hígado desprovista de peritoneo*.

En la décima semana de desarrollo, el hígado pesa, aproximadamente, 10 por 100 del peso corporal total. Aunque ello pueda atribuirse, en parte, a los abundantes sinusoides de las venas onfalomesen-

téricas y umbilicales, otro factor importante que contribuye a aumentar el peso del hígado en esta etapa es la *función hemopoyética*. Entre las células hepáticas y las paredes de los vasos se advierten nidos voluminosos de células en proliferación, que originan eritrocitos y leucocitos. Esta actividad disminuye gradualmente en los dos últimos meses de la vida intrauterina, y en el neonato sólo quedan pequeños islotes hemopoyéticos, y en esta etapa corresponde al hígado sólo 5 por 100 del peso corporal total.

Mientras ocurre lo anterior, la *vesícula biliar* y el *conducto cístico* se han desarrollado por completo, y este último se ha unido al conducto hepático para formar el *conducto colédoco* (fig. 13-17, *B*). La desembocadura del colédoco en el duodeno en etapa inicial es anterior, pero al modificarse la posición del duodeno se torna posterior y, en consecuencia, el colédoco pasa por detrás del duodeno (figs. 13-18 y 13-19).

Páncreas

El páncreas se forma por dos brotes originados del epitelio endodérmico del duodeno (fig. 13-18, *A*). El *brote pancreático dorsal* está situado frente al divertículo hepático y algo por arriba del mismo; en cambio, el *brote pancreático ventral* se presenta en el ángulo que forma hacia abajo el primordio hepático, y guarda íntima relación con el conducto colédoco.

El esbozo pancreático ventral ulteriormente emigra en dirección dorsal de manera semejante a como se desplaza la desembocadura del colédoco, y por último se sitúa inmediatamente por abajo y detrás del páncreas dorsal (figs. 13-18, *B* y 13-19).

En etapa más avanzada ocurre fusión del parénquima y el sistema de conductos de los brotes pancreáticos dorsal y ventral (fig. 13-19, *B*). El *conducto pancreático combinado (conducto de Wirsung)* se forma por la porción distal del conducto pancreático dorsal y por todo el conducto pancreático ventral (fig. 13-19, *B*). Como este conducto se convierte en la vía principal del drenaje pancreático, la porción proximal del conducto pancreático dorsal experimenta obliteración o persiste

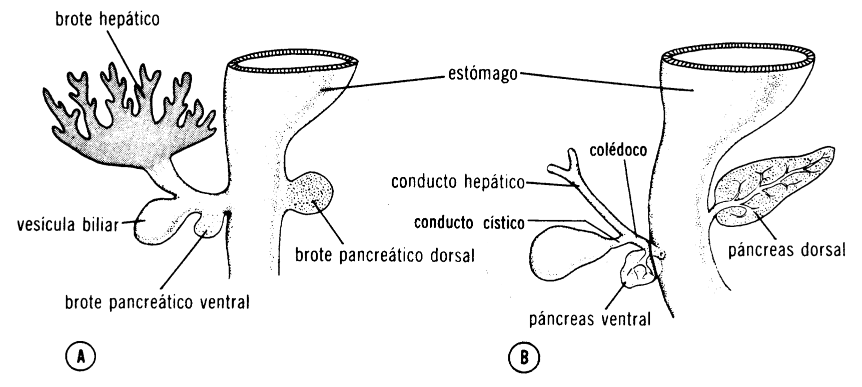


FIG. 13-18. *Dos etapas del desarrollo del páncreas.* A, *A los 30 días (5 mm, aproximadamente).* B, *A los 35 días (7 mm, más o menos). En etapa inicial, el brote pancreático ventral está cerca del divertículo hepático, pero ulteriormente emigra hacia atrás, alrededor del duodeno, en dirección del brote pancreático dorsal.*

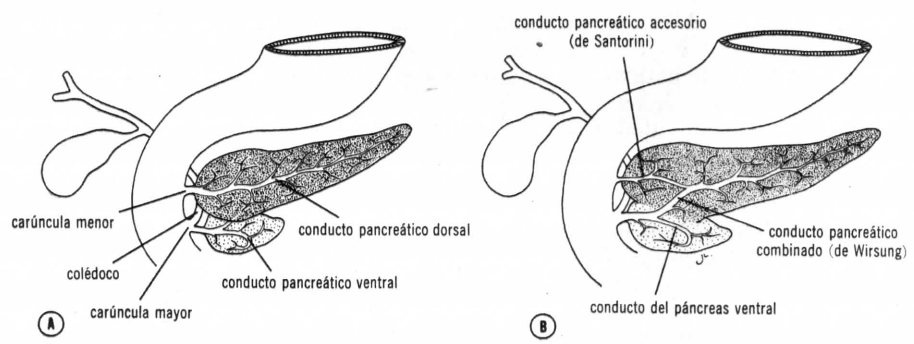


FIG. 13-19. A, *Páncreas durante la sexta semana de vida intrauterina (10 mm, aproximadamente). La yema pancreática ventral está íntimamente unida a la yema pancreática dorsal. El conducto pancreático dorsal desemboca en el duodeno en la carúncula menor, y el conducto ventral en la carúncula mayor.* B, *Esquema que muestra la fusión de los conductos pancreáticos. El conducto pancreático común o combinado (de Wirsung) desemboca en el duodeno en combinación con el colédoco en la carúncula mayor. El conducto pancreático accesorio o de Santorini se abre en la carúncula menor del duodeno. (Según Starck, con modificaciones.)*

como un conducto de pequeño calibre, el *conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini).* El conducto pancreático común o combinado desemboca en el duodeno en el sitio correspondiente a la carúncula mayor; el conducto accesorio desemboca en la carúncula menor. En 10 por 100 de los casos, aproximadamente, no hay fusión de sistema de conductos y persiste la forma doble original.[2]

Los *islotes pancreáticos* se desarrollan a partir del tejido pancreático parenquimatoso en el tercer mes de la vida intrauterina y están dispersos en la glándula. La secreción de insulina comienza en el quinto mes, aproximadamente.

Malformaciones congénitas

Estenosis pilórica

Esta anomalía se caracteriza por hipertrofia de la capa muscular circular del estómago en la región del píloro y, en menor medida, de la capa muscular longitudinal. Es una de las lesiones gástricas más corrientes en neonatos, y se considera que ocurre durante la vida fetal. El calibre del píloro disminuye mucho y hay obstrucción del paso de alimentos, que origina vómitos progresivos graves. Se han descrito algunos casos de atresia pilórica.[3]

Otras malformaciones del estómago, de la índole de duplicación y tabique prepilórico, son poco frecuentes.[4, 5]

Atresia de vesícula biliar y vías biliares

En etapa inicial, la vesícula biliar es hueca pero al proliferar el revestimiento epitelial se torna pasajeramente maciza. La luz definitiva resulta de vacuolización de los cordones epiteliales; cuando no ocurre lo anterior, la vesícula biliar es atrésica y no se desarrolla.[6]

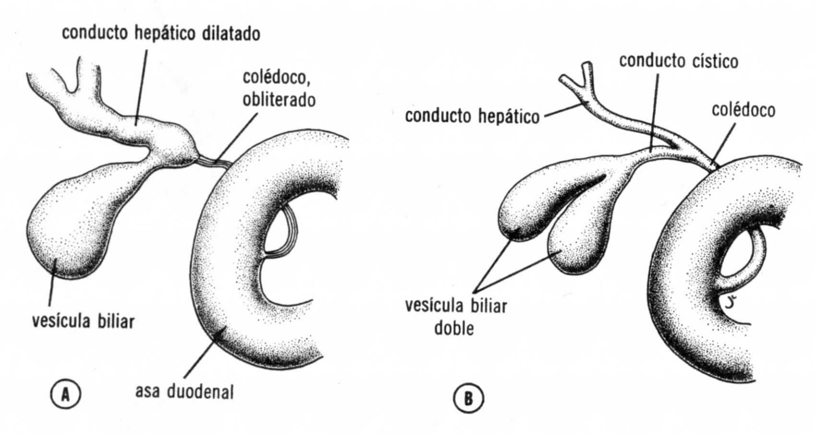


Fig. 13-20. A, *Obliteración del conducto colédoco, que produce dilatación de vesícula biliar y conducto hepático distalmente al sitio de obstrucción.* B, *Vesícula biliar bífida.*

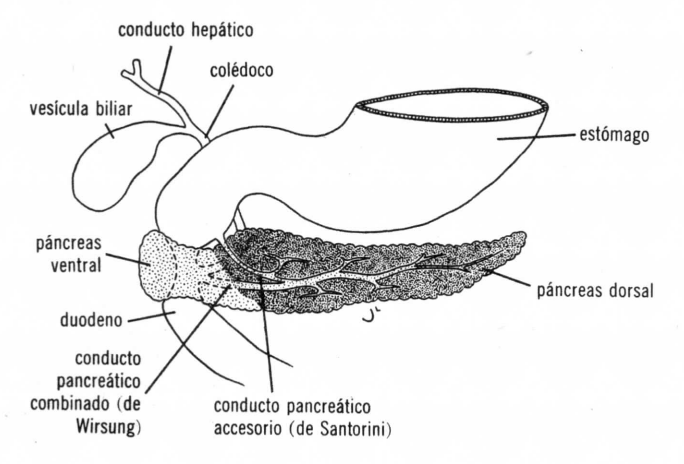


Fig. 13-21. *Páncreas anular. El páncreas ventral forma un anillo alrededor del duodeno, que en ocasiones produce estenosis duodenal.*

Las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas también pasan por una etapa maciza. Si no experimentan recanalización, se presentarán en forma de cordones fibrosos de pequeño calibre.[7]

De cuando en cuando, la atresia de esta índole se limita a pequeña parte del colédoco (fig. 13-20, *A*). En estas circunstancias, la vesícula biliar y el conducto hepático proximalmente a la atresia experimentan distensión importante, y después del nacimiento se advertirá ictericia intensa y creciente.

Además de la atresia de la vesícula biliar, se han informado con frecuencia duplicación, subdivisión parcial y divertículo de la vesícula (fig. 13-20, *B*).[8]

Páncreas anular

En estado normal, el brote pancreático ventral experimenta rotación alrededor del duodeno de manera que llega a situarse debajo del brote pancreático dorsal; sin embargo, en ocasiones no ocurre este desplazamiento, y en estas circunstancias una parte de la yema ventral emigra por su camino normal, pero otra parte se desplaza en dirección opuesta. De esta manera, el duodeno queda completamente rodeado por tejido pancreático, a lo cual se llama *páncreas anular* (fig. 13-21).[9] Aunque esta malformación no suele causar síntomas, en ocasiones comprime el duodeno y causa obstrucción completa.

Tejido pancreático heterotópico

Puede presentarse tejido pancreático en cualquier sitio, desde el extremo distal del estómago hasta la punta del asa intestinal primaria. Por lo regular, se observa en la mucosa del estómago y en el divertículo de Meckel.[10] En estos sitios, puede presentar todas las modificaciones patológicas características del páncreas.[11] De cuando en cuando, una porción importante de la yema pancreática ventral crece junto con el brote hepático y forma un nódulo pancreático o *vesícula pancreática,* situada cerca de la vesícula biliar.[12]

Bibliografía

1. Dankmeyer, J., and Miete, M. Le développement précoce de l'estomac chez l'embryon humain. C. R. Ass. Anat., **103:** 341, 1958.
2. Dawson, W., and Langman, J. An anatomical-radiological study on the pancreatic duct pattern in man. Anat. Rec., **139:** 59, 1961.
3. Salebury, A. M., and Collins, R. E. Congenital pyloric atresia. M. A. Arch. Surg., **80:** 501, 1960.
4. Botha Muller, G. S. Intrathoracic duplications of the foregut. II. S. Afr. Med. J., **34:** 259, 1960.
5. Rawling, J. T. A prepyloric septum. Brit. J. Surg., **47:** 162, 1960.
6. Houle, M. P., and Hill, P. S. Congenital absence of the gallbladder. J. Maine Med. Assn., **51:** 108, 1960.
7. Ahrens, E. H., Harris, R. C., and MacMahan, M. E. Atresia of the intrahepatic bile ducts. Pediatrics, **8:** 628, 1951.
8. Popper, H., and Shaffner, F. *Liver, Structure and Function.* McGraw-Hill Book Co., New York, 1957.
9. Weatherill, D., Forgrave, E. G., and Carpenter, W. S. Annular pancreas producing duodenal obstruction in the newborn. A. M. A. J. Dis. Child., **95:** 202, 1958.
10. Martinez, N. S., Morlach, C. G., Dockerty, B., Waugh, J. M., and Weber, H. Heterotopic pancreatic tissue involving the stomach. Ann. Surg., **147:** 1, 1958.
11. Barbosa, J., Dockerty, M. B., and Waugh, J. Pancreatic heterotopia. Surg. Gynec. Obstet., **82:** 527, 1946.
12. Boyden, E. A. The problem of the pancreatic bladder. Amer. J. Anat., **36:** 151, 1925.

INTESTINO MEDIO

DESARROLLO NORMAL

* *Porción distal del duodeno; yeyuno; íleon; ciego y apéndice; colon ascendente; dos terceras partes proximales del colon transverso*

MALFORMACIONES CONGENITAS

* **RESTOS DEL CONDUCTO ONFALOMESENTERICO:** *divertículo de Meckel; fístula umbilical o vitelina; enterocistoma*
* **ONFALOCELE:** *hernia congénita en el cordón umbilical*
* **ROTACION ANORMAL DEL ASA INTESTINAL**
* **DUPLICACIONES DEL APARATO GASTROINTESTINAL**
* **ATRESIA Y ESTENOSIS INTESTINALES**

Desarrollo normal

En el embrión de 5 mm, el intestino medio se extiende desde el *vestíbulo intestinal anterior* hasta el *vestíbulo intestinal posterior,* y comunica ampliamente con el saco vitelino por virtud del conducto o pedículo vitelino (figs. 13-1 y 13-15). En el embrión los límites craneal y caudal del intestino medio son vagos; sin embargo, se acepta en general que, en el adulto, el intestino medio comienza en la porción inmediatamente distal a la desembocadura del colédoco en el duodeno, y termina en la unión de los dos tercios proximales con el tercio distal del colon transverso.

El desarrollo del intestino medio se caracteriza por alargamiento rápido, que forma el *asa intestinal primitiva* (figs. 13-15, *B,* 13-17 y 13-22). El ápice del asa comunica ampliamente con el saco vitelino por virtud del *conducto onfalomesentérico* o *vitelino* (también llamado pedículo), de escaso calibre. La rama cefálica del asa se convierte en porción distal de duodeno, yeyuno y parte del íleon; la rama caudal se transforma en porción inferior de íleon, ciego y apéndice, colon ascendente y dos tercios proximales del colon transverso. La unión de las ramas caudal y craneal en al adulto sólo puede identificarse en caso de persistir un segmento del conducto vitelino en forma de *divertículo de Meckel* (figs. 13-23 y 13-26).

El desarrollo ulterior del asa intestinal primitiva se caracteriza por alargamiento rápido, sobre todo de la rama cefálica. A consecuencia del crecimiento rápido, la cavidad abdominal se torna pasajeramente demasiado pequeña para contener las asas intestinales, las cuales se introducen en el celoma extraembrionario del cordón umbilical durante la sexta semana de la vida intrauterina *(hernia umbilical fisiológica)* (fig. 13-24).

Simultáneamente con el alargamiento, el asa intestinal primitiva experimenta rotación sobre un eje formado por la *arteria mesentérica superior* (fig. 13-22, *A).* Visto desde la cara anterior, este movimiento de rotación ocurre en dirección contraria al giro de las manecillas del reloj y, cuando se completa, abarca 270° (figs. 13-22 y 13-23). Incluso durante el movimiento de rotación, continúa el alargamiento del asa del intestino delgado, y yeyuno e íleon forman asas enrolladas. De manera análoga, el intestino grueso se alarga bastante pero no presenta el fenómeno de enrollamiento.

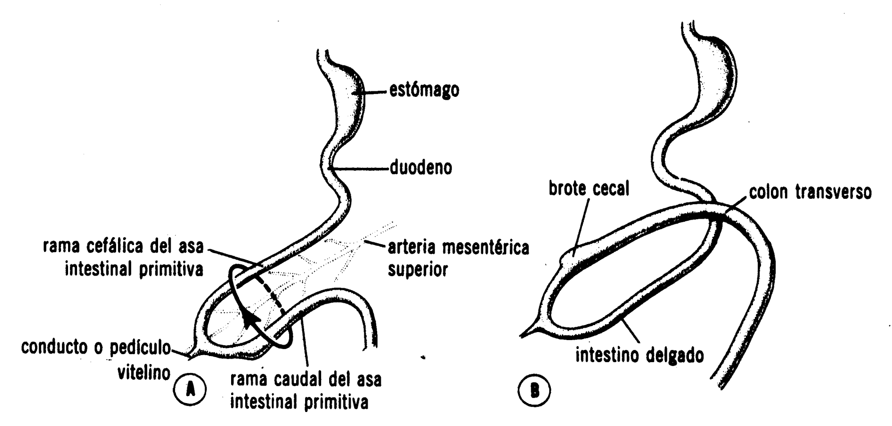


Fig. 13-22. A, *Esquema del asa intestinal primitiva antes de la rotación (vista lateral); la arteria mesentérica superior forma el eje del asa. La flecha indica la dirección de la rotación en sentido contrario al movimiento de las manecillas del reloj.* B, *Vista lateral igual a* A, *donde se observa el asa intestinal primitiva después de presentar rotación de 180° en sentido contrario al movimiento de las manecillas del reloj. El colon transverso pasa por delante del duodeno. (Según Giroud, con modificaciones.)*

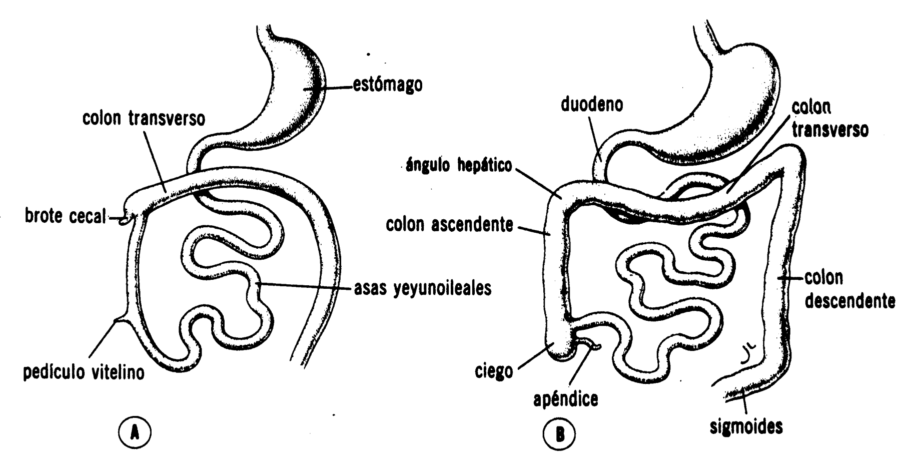


Fig. 13-23. A, *Asas intestinales vistas por delante después de la rotación de 270° en sentido contrario al movimiento de las manecillas del reloj. Obsérvense el enrollamiento de las asas de intestino delgado y la posición del brote cecal en cuadrante superior derecho del abdomen.* B, *Vista anterior, en la cual se advierten las asas intestinales en su posición definitiva. El ciego y el apéndice están en la fosa iliaca derecha. (Según Giroud, con modificaciones.)*

Hacia el final del tercer mes, las asas intestinales herniadas comienzan a volver a la cavidad abdominal. No se han dilucidado los factores que producen este fenómeno, pero se considera que la regresión del mesonefros, la disminución del crecimiento del hígado y el aumento de volumen de la cavidad abdominal tienen papel importante.

La porción proximal del yeyuno, la primera en volver a la cavidad abdominal, se sitúa del lado izquierdo; las asas que penetran ulteriormente se disponen cada vez más hacia la derecha. El *brote cecal,* que aparece en el periodo de 12 mm, en forma de dilatación cónica pequeña de la rama caudal del asa intestinal primitiva, es la última parte del intestino que vuelve a la cavidad abdominal, y pasajeramente se sitúa en el cuadrante superior derecho, inmediatamente debajo del lóbulo derecho del hígado (fig. 13-23, *A*). Después, desciende a la fosa iliaca derecha y al hacerlo forma el *colon ascendente* y el *ángulo hepático* (fig. 13-23, *B*). Durante este fenómeno, el extremo distal del brote cecal origina un divertículo de escaso calibre, el *apéndice primitivo* (figura 13-25).

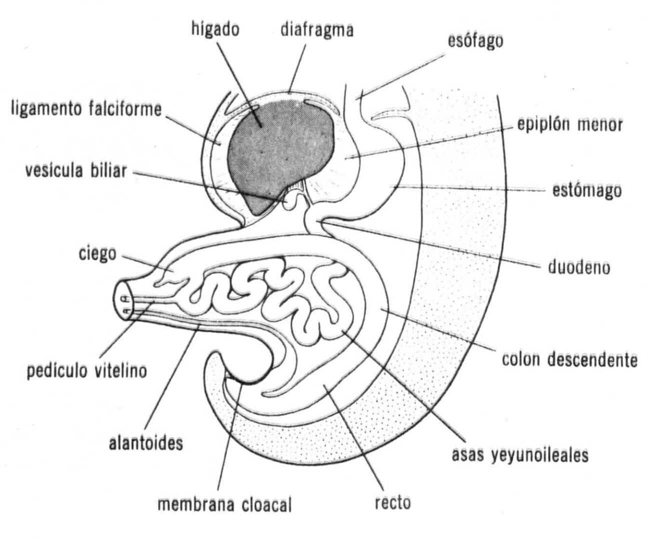


Fig. 13-24. *Hernia umbilical de las asas intestinales en un embrión de ocho semanas, aproximadamente (longitud de cráneo a rabadilla, 35 mm). Durante la herniación, se enrollan las asas del intestino delgado y se forma el ciego.*

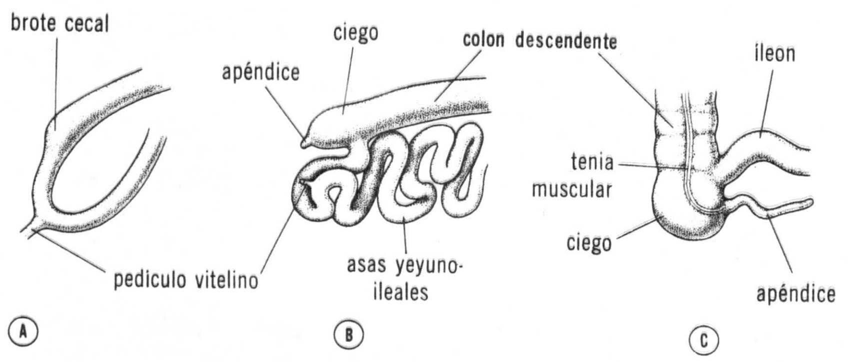


Fig. 13-25. *Etapas sucesivas en el desarrollo de ciego y apéndice.* A, *A las siete semanas.* B, *A las ocho semanas.* C, *En el neonato.*

Malformaciones congénitas

Restos del conducto vitelino

Divertículo de Meckel, fístula umbilical y enterocistoma

En estado normal, el conducto vitelino u onfalomesentérico desaparece cuando el embrión tiene seis semanas de edad, aproximadamente. En ocasiones, persiste un pequeño segmento del conducto en forma de evaginación del íleon, llamado *divertículo de Meckel* (fig. 13-26, *A*). En el adulto, el divertículo está situado a la distancia de 60 a 90 cm de la válvula ileocecal y suele ser asintomático.[1, 2] Sin embargo, en caso de presentar tejido pancreático o mucosa gástrica heterotópicos, el divertículo de Meckel puede experimentar ulceración, causar hemorragia, incluso perforarse.[3, 4]

En ocasiones el conducto onfalomesentérico sigue permeable en toda su longitud, lo cual forma comunicación directa entre el ombligo y el aparato intestinal; esta anomalía se llama *fístula umbilical* o *vitelina* (fig. 13-26, *C*).[5] En estas circunstancias, puede haber expulsión de heces por el ombligo, y a veces el íleon experimenta prolapso por la fístula.[6] En otra variante, los dos extremos del conducto vitelino se transforman en cordones fibrosos, y la porción media origina un quiste voluminoso, el *enterocistoma* o *quiste vitelino* (fig. 13-26, *B*). Los cordones fibrosos atraviesan la cavidad peritoneal; por ello, fácilmente causan estrangulación o vólvulo intestinales.

Onfalocele

En ocasiones, las asas intestinales no vuelven del cordón umbilical a la cavidad abdominal; en estas circunstancias, quedan en el celoma extraembrionario del cordón umbilical; en el neonato, las asas herniadas producen tumefacción voluminosa en el cordón umbilical y están cubiertas sólo por el amnios, defecto llamado *onfalocele* (fig. 13-27, *A*).[7, 8]

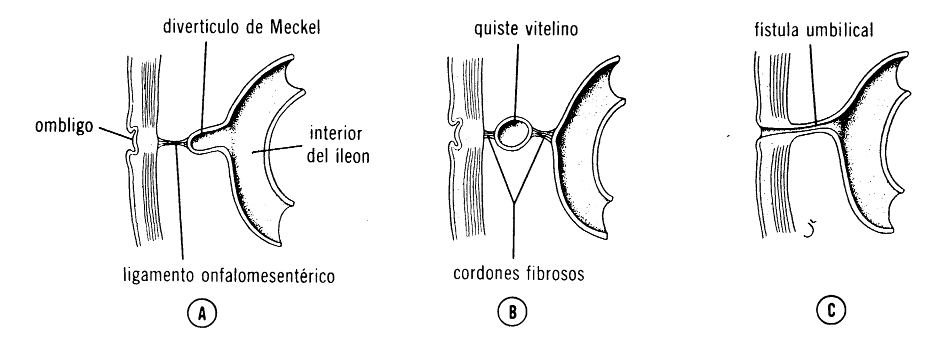


FIG. 13-26. *Restos del conducto vitelino.* A, *Divertículo de Meckel combinado con cordón fibroso (ligamento onfalomesentérico o vitelino).* B, *Quiste vitelino unido al ombligo y a la pared del íleon por cordones fibrosos.* C, *Fístula umbilical que comunica el íleon con el ombligo.*

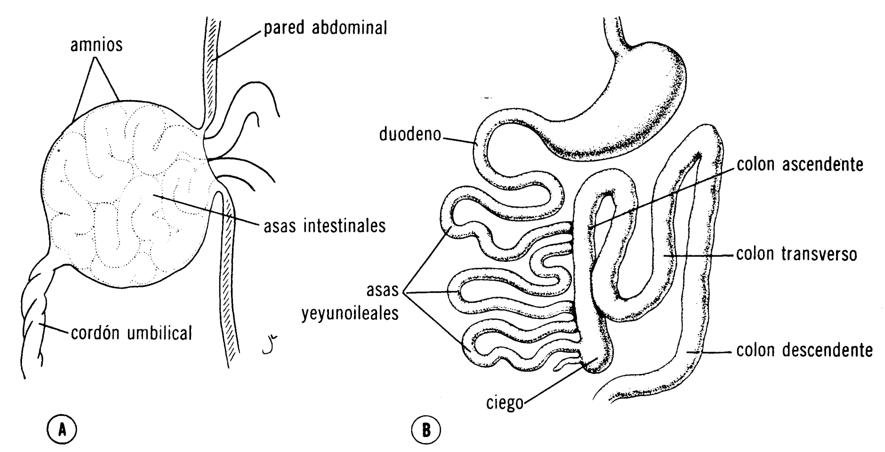


FIG. 13-27. A, *Onfalocele; resulta de que las asas intestinales no vuelven a la cavidad intestinal; las asas herniadas están rodeadas de un saco membranoso formado por el amnios.* B, *Rotación anormal del asa intestinal primitiva. El colon está situado en el lado izquierdo del abdomen, y las asas de intestino delgado están del lado derecho. Obsérvese que el íleon desemboca en el lado derecho del ciego.*

Hernia congénita en el cordón umbilical

Depende de cierre incompleto de la porción central de la pared abdominal; faltan las capas musculares y la piel en la región adyacente al ombligo, y la capa superficial consiste en amnios. Las vísceras que sobresalen de la cavidad abdominal están cubiertas de peritoneo y amnios, pero no de piel. El saco formado de esta manera es muy delgado y a menudo se rompe durante el nacimiento.

En casos más graves, pueden presentarse fuera de la cavidad abdominal todas las vísceras, incluso el hígado. Esta anomalía, llamada *eventración,* depende de que no se cierra en la línea media la pared abdominal anterior; el defecto suele coexistir con anomalías del aparato genitourinario (ver capítulo 11).

Rotación anormal del asa intestinal

El asa intestinal primitiva en estado normal experimenta rotación de 270° en sentido contrario al movimiento de las manecillas del reloj. A veces la rotación sólo es de 90°. En estas circunstancias, el colon y el ciego son las primeras porciones del intestino que vuelven a la cavidad abdominal y se colocan en el lado izquierdo de la cavidad abdominal (fig. 13-27, *B*). Las asas que se introducen ulteriormente se sitúan cada vez más hacia la derecha.[9, 10]

En algunos casos, hay *rotación invertida del asa intestinal,* de modo que el asa primitiva gira 90° en dirección del movimiento de las manecillas del reloj. En esta anomalía, el colon transverso pasa detrás del duodeno.

Duplicaciones del aparato gastrointestinal

Pueden observarse en cualquier sitio del conducto alimentario, desde la base de la lengua hasta el ano.[11, 12] La duplicación es más frecuente

en la región del íleon, y varía en forma y volumen desde un divertículo pequeño hasta un quiste voluminoso. Aunque las duplicaciones del intestino invariablemente permanecen fijas al segmento de origen, la mucosa puede diferir mucho. Se ha advertido un caso de duplicación del recto en que éste estaba revestido de mucosa gástrica.[13] En lo que se refiere a la aparición de duplicaciones intestinales, Bremer [14] supone que algunas porciones del conducto alimentario pasan por una etapa maciza pasajera, seguida de recanalización por vacuolización. En caso de que algunas vacuolas no se fusionen adecuadamente con las que forman el conducto principal, puede aparecer duplicación.

Atresia y estenosis intestinales

Pueden ocurir en cualquier sitio del asa intestinal primitiva. En la atresia suele apreciarse un diafragma delgado que cierra la luz intestinal; se considera que el diafragma depende de vacuolización incompleta. El duodeno se destaca en particular por la presencia de *estenosis.*[15] A menudo produce distensión de la porción proximal y gran estrechamiento de las asas intestinales distales a la oclusión. La porción proximal del duodeno puede ser más voluminosa que el estómago.

Bibliografía

1. Brookes, V. B. Meckel's diverticulum in children. Brit. J. Surg., **42:** 57, 1954.
2. Howell, L. M. Meckel's diverticulum. Amer. J. Dis. Child., **71:** 365, 1946.
3. Aschner, P. W., and Karelitz, S. Peptic ulcer of Meckel's diverticulum and ileum. Ann. Surg., **91:** 583, 1930.
4. Card, W. I., and Mimpriss, T. W. Peptic ulcer of Meckel's diverticulum. Lancet, **2:** 963, 1937.
5. Smith, J. R. Accessory enteric formations; a classification and nomenclature. Arch. Dis. Child., **35:** 87, 1960.
6. Howard, S., Moss, P. D., and O'Domhnaill, S. Patent vitello-intestinal duct with associated fistula and prolapse. Lancet, **2:** 968, 1953.
7. McKeown, T., MacMahon, B., and Record, R. G. An investigation of 69 cases of exomphalos. Amer. J. Hum. Genet., **5:** 168, 1953.
8. Ferguson, J. A. Omphalocoele, persistent omphalomesenteric duct, and Meckel's diverticulum. Univ. Hosp. Bull., Ann Arbor, **14:** 47, 1948.
9. Estrada, R. L. *Anomalies of Intestinal Rotation and Fixation.* Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1958.
10. Dott, N. M. Anomalies of intestinal rotation. Brit. J. Surg., **11:** 251, 1923.
11. Christensen, C. R. Duplications in the gastro-intestinal tract in children. Danish Med. Bull.. **5-6:** 281, 1959.
12. Gross, R. E., Holcomb, G. W., and Farber, S. Duplications of the alimentary tract. Pediatrics, **9:** 449, 1952.
13. Clift, M. M. Duplication of the small intestine. J. Amer. Med. Wom. Assn. **9:** 396, 1954.
14. Bremer, J. L. *Congenital Anomalies of the Viscera,* p. 67. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1957.
15. Saunders, J. B. de C. M., and Lindner, H. H. Congenital anomalies of the duodenum. Ann. Surg., **112:** 321, 1940.

INTESTINO POSTERIOR

DESARROLLO NORMAL
* *Tercio distal del colon transverso; colon descendente; colon sigmoides; recto; porción superior del conducto anal*

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **ANO IMPERFORADO; ATRESIA RECTAL**
* **FISTULAS RECTALES**

Desarrollo normal

El intestino posterior, que en el embrión se extiende desde el *vestíbulo intestinal posterior* hasta la *membrana cloacal,* origina el tercio distal del colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoides, el recto y la porción superior del conducto anal.

La porción terminal del intestino posterior entra en la cloaca, cavidad revestida de endodermo que está en contacto directo con el ectodermo superficial; en la zona de contacto entre endodermo y ectodermo se forma la *membrana cloacal* (fig. 13-28, *A, B).*

En etapa evolutiva ulterior aparece un relieve transversal, el *tabique urorrectal,* en el ángulo que forman la alantoides y el intestino posterior (fig. 13-28). Este tabique desciende gradualmente en dirección caudal y divide a la cloaca en porción anterior, el *seno urogenital primitivo,* y porción superior, el *conducto anorrectal* (fig. 13-28).[1] En el embrión de siete semanas, el tabique urorrectal llega a la membrana cloacal, y en este sitio se forma el *perineo primitivo.* La membrana cloacal se divide entonces en dos porciones; a saber: posterior o *membrana anal* y anterior o *membrana urogenital* (en el capítulo 11 puede consultarse el desarrollo ulterior del seno urogenital).

Mientras ocurren los fenómenos mencionados, la membrana anal es rodeada por abultamientos de mesénquima, y en la novena semana se advierte en el fondo de una depresión ectodérmica, llamada *proctodeo* (fig. 13-29, *A).*[2] Las eminencias adyacentes se llaman *pliegues*

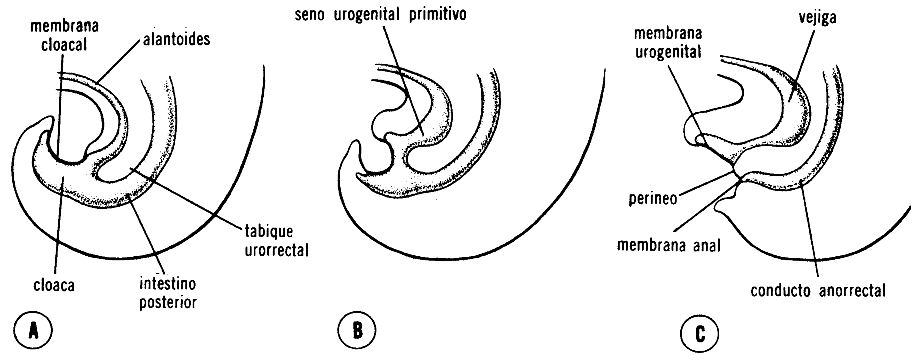


Fig. 13-28. *Esquemas de la región de la cloaca en embriones en etapas sucesivas de desarrollo. La flecha indica el camino descendente del tabique urorrectal; obsérvese la formación de conducto anorrectal y de perineo.*

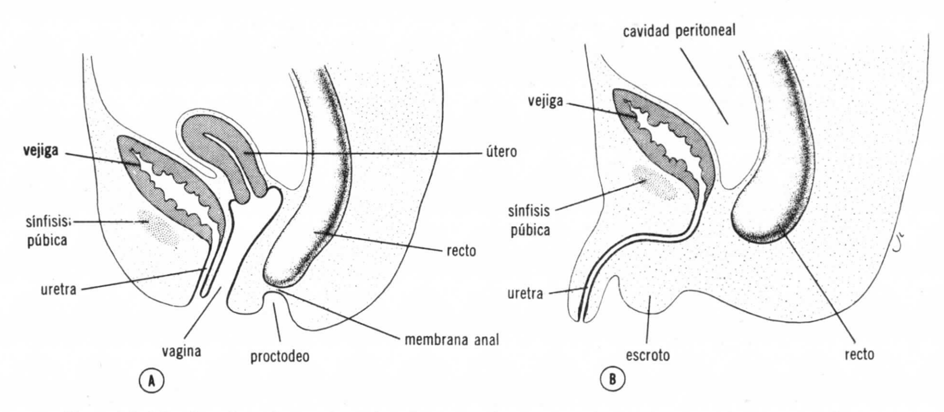


FIG. 13-29. A, *Ano imperforado. La membrana anal persiste en forma de diafragma entre las porciones superior e inferior del conducto anal.* B, *Atresia rectal; no se ha desarrollado la ampolla rectal, y, además, falta el proctodeo.*

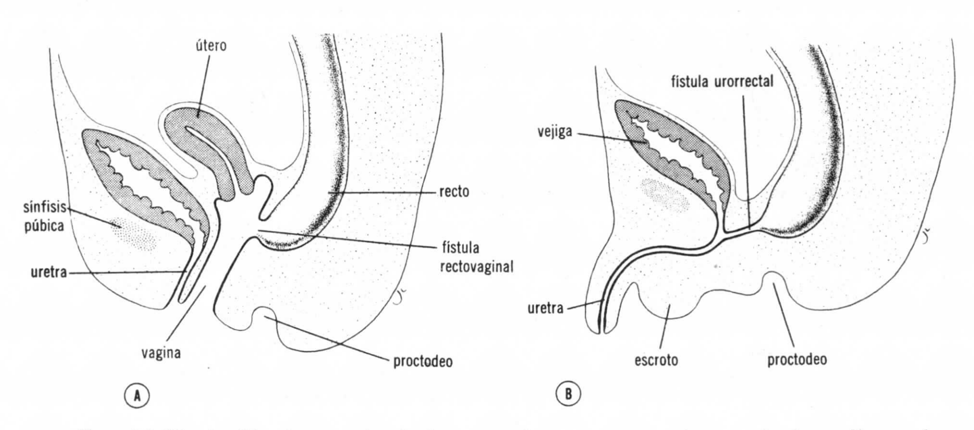


FIG. 13-30. A, *Fístula rectovaginal concomitante con atresia rectal, dependiente de defecto en la formación del tabique urorrectal.* B, *Fístula urorrectal combinada con atresia rectal.*

anales. Poco después se rompe la membrana anal y el recto comunica libremente con el exterior. En consecuencia, la porción superior del conducto anal es de origen endodérmico y es vascularizada por la arteria del intestino posterior, la *arteria mesentérica inferior.* El tercio inferior del conducto anal tiene origen ectodérmico y recibe su riego por las arterias hemorroidales, ramas de la *arteria iliaca interna.*

Malformaciones congénitas

Ano imperforado; atresia rectal

El ano imperforado es una de las anomalías más corrientes del intestino posterior;[3] en casos no complicados, el conducto anal termina

como fondo de saco ciego en la membrana anal, la cual forma un diafragma entre las porciones endodérmica y ectodérmica del conducto (fig. 13-29, *A*). En anomalías más graves, se observa una capa gruesa de tejido conectivo entre el extremo terminal del recto y la superficie, lo cual depende de que no se desarrolla el proctodeo, o de que ocurre atresia de la ampolla rectal, fenómeno llamado *atresia anal* (figura 13-29, *B*).[4]

Fístulas rectales

A menudo se observan concomitantemente con ano imperforado, y pueden presentarse entre el recto y vagina, vejiga o uretra (fig. 13-30). De cuando en cuando, la fístula de este tipo desemboca en la superficie en la región anal.

Bibliografía

1. POLITZER, G. Über die Entwicklung des Dammes beim Menschen. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **95:** 734, 1931.
2. TENCH, E. M. Development of the anus in the human embryo. Amer. J. Anat., **59:** 333, 1936.
3. MOORE, T. C., AND LAWRENCE, C. A. Congenital malformations of the rectum and anus. Surgery, **32:** 352, 1952.
4. BACON, H. E., AND SHERMAN, S. F. Surgical management of congenital malformations of the anus and rectum. A. M. A. Arch. Surg., **64:** 331, 1952.

CAPITULO 14

Celoma y mesenterios

DESARROLLO NORMAL
* **FORMACION Y TABICACION DEL CELOMA:** *diafragma; membranas pleuroperitoneales y pleuropericárdicas*
* **MESENTERIOS:** *mesenterio ventral, ligamento falciforme y epiplón menor; mesenterio dorsal; trascavidad de los epiplones; mesoduodeno dorsal; mesenterio del asa primitiva*

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **HERNIA DIAFRAGMATICA**
* **CIEGO Y COLON MOVILES**

Desarrollo normal

Formación y tabicación del celoma

Hacia el final de la tercera semana, el mesodermo intraembrionario a cada lado de la línea media se convierte por diferenciación en porción paraaxil, porción intermedia y lámina lateral (fig. 14-1, *A*). Al aparecer ulteriormente muchas hendiduras intercelulares en el mesodermo lateral, las láminas se dividen en dos capas; a saber: la *hoja somática del mesodermo,* que se continúa con el mesodermo extraembrionario que cubre la pared de la cavidad amniótica, y la *hoja esplácnica del mesodermo,* que se continúa por el mesodermo de la pared del saco vitelino (fig. 14-1, *B*). El espacio limitado por estas hojas forma el *celoma intraembrionario.*

En etapa inicial, las porciones derecha e izquierda del celoma intraembrionario comunican ampliamente con el celoma extraembrionario; sin embargo, al continuar el desarrollo, cuando el cuerpo del embrión se encorva en dirección cefalocaudal y se pliega en sentido lateral, se pierde esta conexión (fig. 14-2, *A, B*), y el celoma forma un amplio espacio intraembrionario que se extiende desde la región torácica hasta la pélvica. La conexión entre las porciones torácica y abdominal del celoma consiste en los *canales pleurales* situados a ambos lados del intestino anterior (fig. 14-3, *A*).

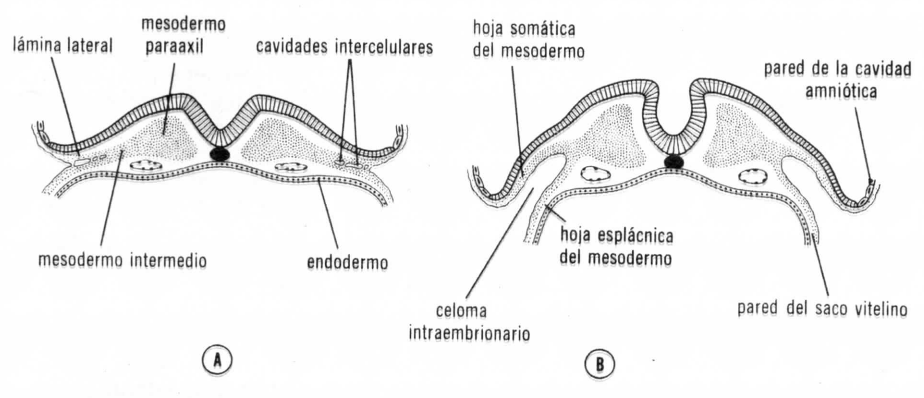


FIG. 14-1. A, *Corte transversal de un embrión de 19 días, aproximadamente, en el cual se advierte la diferenciación del mesodermo en componentes paraaxil, intermedio y lámina lateral. En la lámina lateral se aprecian las primeras cavidades intercelulares.* B, *El mismo corte que en* A, *en un embrión de 20 días, aproximadamente. La lámina lateral se ha dividido en hojas somática y esplácnica de mesodermo, que revisten el celoma intraembrionario.*

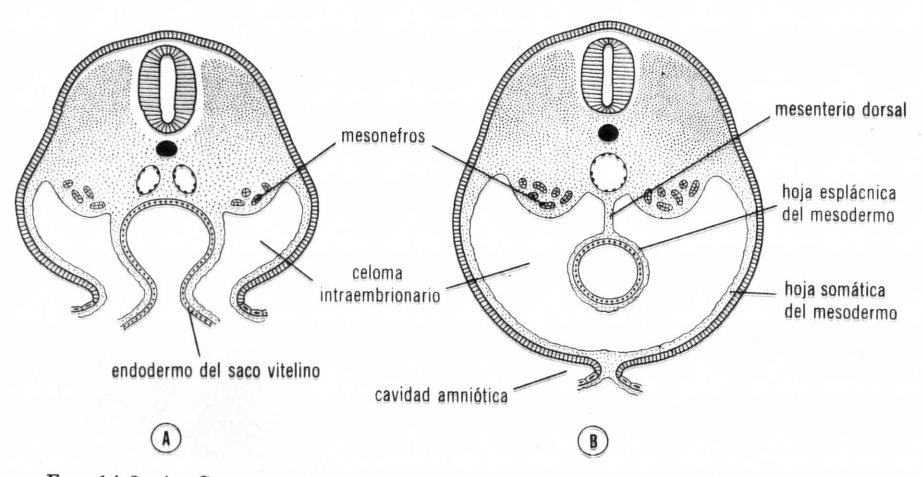


FIG. 14-2. A, *Corte transversal de un embrión de 21 días que pasa por la región del mesonefros. Las cavidades corporales intraembrionarias comunican con el celoma extraembrionario.* B, *Corte semejante al mostrado en la figura* A, *al final de la cuarta semana. Las hojas de mesodermo esplácnico se han fusionado en la línea media y forman una membrana de dos capas entre las porciones derecha e izquierda del celoma intraembrionario.*

En el adulto, el celoma intraembrionario está divido en tres compartimientos netos; a saber: 1) cavidad pericárdica que incluye el corazón; 2) cavidades pleurales que contienen los pulmones, y 3) cavidad abdominal que aloja las vísceras situadas caudalmente en relación con el diafragma. Las cavidades torácica y abdominal están separadas por el *diafragma,* y la pericárdica y las pleurales por las *membranas pleuropericárdicas.*

Diafragma

El componente más importante del diafragma proviene del *septum transversum,* lámina gruesa de tejido mesodérmico que ocupa el espacio entre la cavidad pericardiaca y el pedículo del saco vitelino (figuras 13-15 y 13-17). A diferencia del diafragma en el adulto, este tabique no separa por completo las cavidades torácica y abdominal, sino deja una comunicación grande a cada lado del intestino anterior (figura 14-3, *A).* Los canales formados de esta manera se llaman *canales pleurales,* y tienen importancia básica para el desarrollo de los pulmones. Poco después de formarse, las yemas pulmonares se dilatan en dirección caudal y externa dentro de los canales pleurales. A consecuencia del crecimiento rápido de las yemas pulmonares, sin embargo, estos canales pronto son insuficientes y comienzan a dilatarse dentro del mesénquima de la pared corporal en dirección dorsal, lateral y ventral (fig. 14-4). Esta expansión hacia el mesénquima de la pared corporal ocurre por vacuolización, fenómeno equivalente al de la formación del celoma en el mesodermo de la lámina lateral. El crecimiento de los canales en dirección dorsal hace que se forme el mesoesófago de corta longitud (fig. 14-3, *B).*

La expansión en dirección ventral y externa ocurre en un plano lateral en cuanto al *pliegue pleuropericárdico,* formado por la vena cardinal común y el nervio frénico (fig. 14-4, *A, B).* Los canales pleurales, que gradualmente contienen la porción principal de los pulmones, se llaman en esta etapa *cavidades pleurales primitivas.*

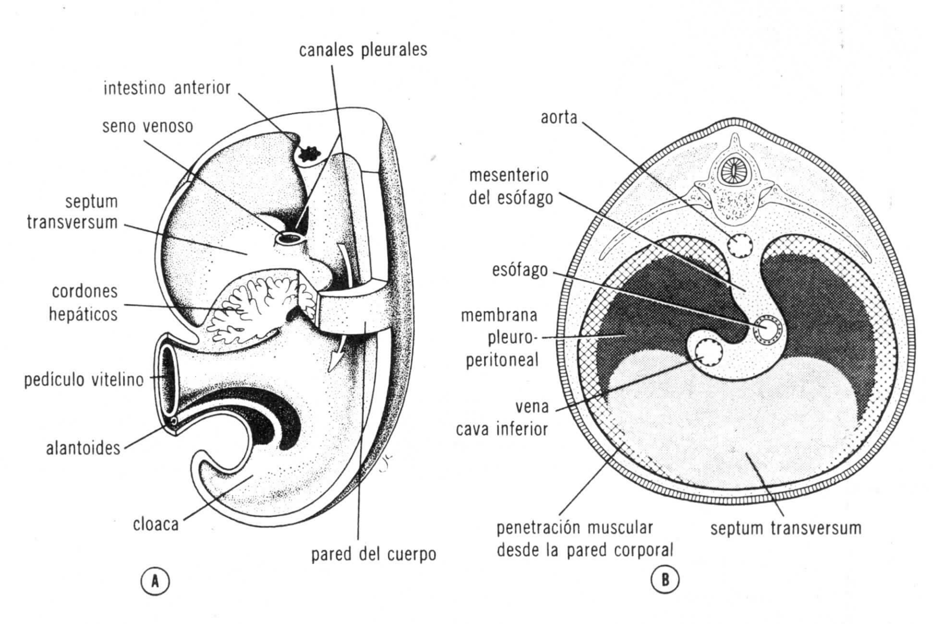


FIG. 14-3. A, *Modelo de una parte de embrión humano de cinco semanas de edad, aproximadamente. Se han quitado porciones de la pared corporal para mostrar los canales pleurales. Obsérvense el tamaño y el grosor del septum transversum y los cordones hepáticos que se introducen en el mesénquima.* B, *Esquema del diafragma definitivo, en el cual se indican los orígenes de los diversos componentes.*

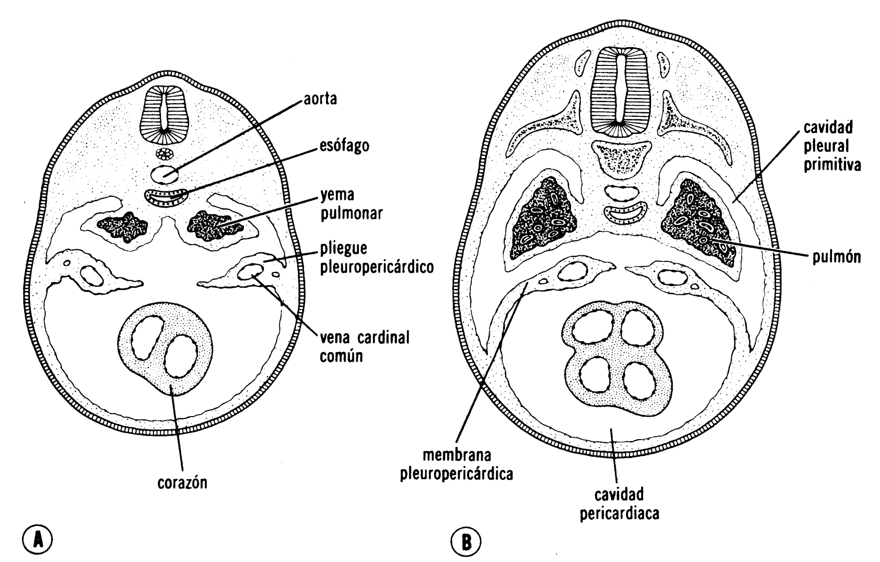


FIG. 14-4. *Esquemas de dos etapas sucesivas de desarrollo, para mostrar la transformación de los canales pleurales en cavidades pleurales primitivas, y la formación de las membranas pleuropericárdicas.* A, *Adviértase la relación que guarda la vena cardinal común con el pliegue pleuropericárdico.* B, *Al dilatarse los canales pleurales, el mesénquima de la pared corporal se desdobla en membranas pleuropericárdicas y pared corporal definitiva.*

En dirección caudal, la expansión de los canales pleurales es limitada por un pliegue semilunar, el *pliegue pleuroperitoneal.*[1,2] Este repliegue (causado por el ligamento craneal original del mesonefros), sobresale en el extremo abdominal del canal pleural. Al continuar el desarrollo, el pliegue se extiende hacia adelante y adentro, y para la séptima semana experimenta fusión con el mesenterio del esófago y con el septum transversum. En consecuencia, la conexión entre las porciones torácica y abdominal del celoma es interrumpida por las *membranas pleuroperitoneales* (fig. 14-3, *B*). La dilatación ulterior de las cavidades pleurales hacia el mesénquima de la pared corporal hace que se añada un anillo periférico a las membranas pleuroperitoneales; cuando se ha formado este anillo o reborde, los mioblastos originados en la pared corporal se introducen en las membranas y forman la porción muscular del diafragma. Dado que los mioblastos probablemente deriven de los segmentos cervicales tercero, cuarto y quinto, el diafragama es inervado por el *nervio frénico,* que se origina del tercero al quinto segmentos cervicales.

En consecuencia, el diafragma del adulto proviene de las siguientes formaciones: 1) septum transversum, que origina el *centro frénico;* 2) las dos membranas pleuroperitoneales, reforzadas periféricamente por componentes de la pared corporal lateral y dorsal, y 3) mesenterio del esófago, en el cual se desarrollan los *pilares del diafragma* (fig. 14-3, *B*).

Membranas pleuropericárdicas

Las *membranas pleuropericárdicas* dividen la porción torácica del celoma en cavidades pericárdica y pleurales. En etapa inicial, estas

membranas son pliegues pequeños que sobresalen en la cavidad torácica primitiva única (fig. 14-4, A). Al crecer las cavidades pleurales primitivas, el mesodermo de la pared corporal se desdobla en dos componentes (fig. 14-4, *A, B)*; a saber: 1) la pared definitiva del tórax, y 2) una membrana mesodérmica delgada, la *membrana pleuropericárdica,* que incluye la vena cardinal común y el nervio frénico. En etapa ulterior, al descender el corazón y ocurrir los cambios de posición del seno venoso, las venas cardinales comunes se desplazan hacia la línea media y tiran de los pliegues pleuropericárdicos a manera de mesenterios. Por último, se fusionan con el mesocardio dorsal y la raíz de los pulmones, y entonces la cavidad queda dividida en *cavidad pericárdica* y dos *cavidades pleurales* definitivas (fig. 14-4, *B)*. En el adulto, las membranas pleuropericárdicas forman el *pericardio fibroso.* Dado que la vena cardinal común derecha es de calibre mucho mayor que la izquierda, la tabicación entre cavidad pleural y cavidad pericárdica llega a su término en primer lugar del lado derecho. Casi siempre se advierte del lado izquierdo conexión persistente entre cavidades pleural y pericárdica.

Mesenterios

En etapa inicial del desarrollo, el intestino anterior, el medio y el posterior tienen contacto amplio con el mesénquima de la pared abdominal posterior (figs. 14-2, *A* y 14-3, *A)*. Sin embargo, en el embrión de 8 mm, el puente de tejido de conexión se ha tornado membranoso y la porción caudal del intestino anterior, el intestino medio y la parte principal del intestino posterior cuelgan de la pared abdominal por el llamado *mesenterio dorsal* (figs. 14-2, *B* y 13-17, *B)*. Este mesenterio se extiende desde la porción terminal del esófago hasta la región de la cloaca del intestino posterior. No hay mesenterio ventral, excepto en la región de la porción terminal del esófago, el estómago y la primera porción del duodeno.

Formación del mesenterio ventral

En etapa incipiente del desarrollo, el estómago y la porción inicial del duodeno están en contacto directo con el septum transversum, lo cual facilita el crecimiento de los cordones hepáticos hacia el mesénquima de este último (figs. 14-3 y 13-15). A causa del gran crecimiento del hígado, el septum no puede alojarlo, y la víscera comienza a crecer en dirección caudal hacia la cavidad abdominal. Ello es posible, pues simultáneamente con el crecimiento del hígado aumenta bastante de anchura y profundidad la cavidad del abdomen. El mesénquima del septum transversum entre la pared abdominal ventral y el hígado se estira y torna membranoso, lo cual forma el *ligamento falciforme* (figuras 14-5 y 13-17, *B)*. De manera análoga, el mesénquima del septum, que se extiende entre el hígado y el borde ventral del estómago y el duodeno, forma una membrana, llamada *epiplón menor.* El borde libre del ligamento falciforme contiene la vena umbilical, que después del nacimiento experimenta obliteración y forma el *ligamento redondo del hígado.* Por el borde libre del epiplón menor cursan conducto colédoco, vena porta y arteria hepática. En el adulto, el borde inferior del epiplón menor forma el borde superior del *agujero de Winslow,* el cual comunica con la trascavidad de los epiplones situada detrás del estómago (ver más adelante).

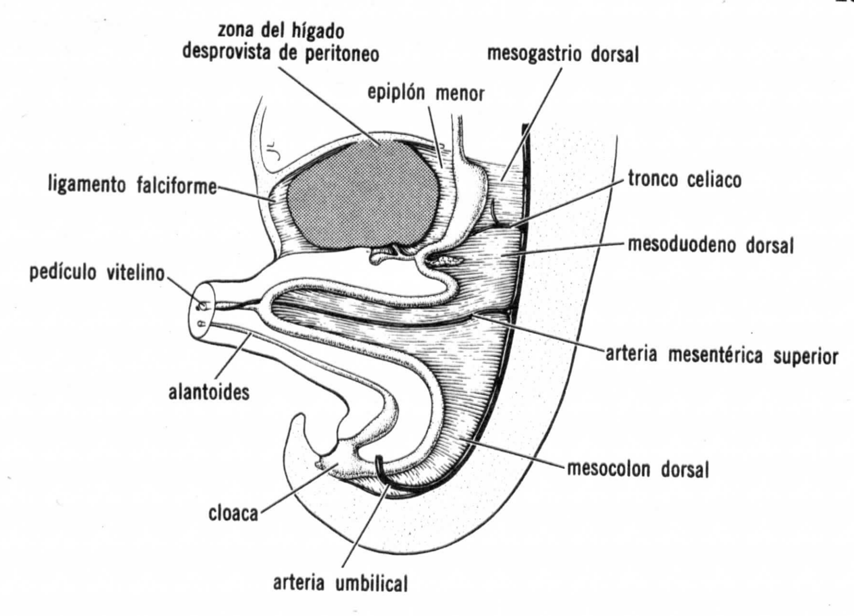


FIG. 14-5. *Esquema que muestra los mesenterios dorsal y ventral primitivos. Obsérvese que el hígado está fijado a la pared abdominal ventral y al estómago por el ligamento falciforme y el epiplón menor, respectivamente. La arteria mesentérica superior cursa por el mesenterio propiamente dicho y continúa hacia el saco vitelino con el nombre de arteria onfalomesentérica.*

El hígado, suspendido entre el ligamento falciforme y el epiplón menor, está cubierto completamente de peritoneo, excepto en una zona de la cara superior, donde sigue en contacto con la porción craneal condensada del septum transversum, el futuro centro frénico del diafragma (fig. 14-5). Esta zona se llama *área del hígado desprovista de peritoneo.* En las líneas de reflexión, en las cuales el revestimiento peritoneal del hígado se continúa con el peritoneo de la cara inferior del diafragma, se forman los *ligamentos coronarios.*

Mesenterio dorsal

El mesenterio dorsal se extiende desde el extremo inferior del esófago hasta la región de la cloaca del intestino posterior. En la zona del estómago se llama *mesogastrio dorsal* o *epiplón mayor;* en la región del duodeno, se denomina *mesoduodeno dorsal,* y en la del colon se llama *mesocolon dorsal.* El mesenterio dorsal de las asas yeyunales e ileales se conoce con el nombre de *mesenterio propiamente dicho.* En toda la longitud del mesenterio cursan vasos sanguíneos y linfáticos y nervios que se distribuyen en el aparato digestivo (fig. 14-5).

Bolsa omental o saco peritoneal menor

En la cuarta semana de desarrollo intrauterino, cuando la porción caudal del intestino anterior tiene aún contacto extenso con la pared abdominal posterior, aparecen pequeñas hendiduras intercelulares en el

mesénquima dorsalmente en cuanto al estómago; estas hendiduras se fusionan rápidamente y detrás del estómago se forma una cavidad, la futura *bolsa omental* o *saco peritoneal menor* (fig. 14-6). Del lado derecho, esta cavidad se extiende en dirección craneal hasta alcanzar la yema pulmonar derecha.[4] Esta porción se llama fondo de *saco neumatoentérico,* y es una prolongación craneal de la bolsa omental primitiva. Al desarrollarse las membranas pleuroperitoneales, este fondo de saco se aísla y forma una bolsa supradiafragmática pequeña, el *fondo de saco infracardiaco.*[5,6] En el adulto, los restos de esta bolsa en ocasiones se presentan en forma de quistes pequeños situados por detrás del pedículo del pulmón derecho.

Mientras ocurre lo anterior, la bolsa omental se extiende más por detrás del estómago y causa una prominencia en la superficie izquierda del mesogastrio dorsal (fig. 14-7, *A*). La expansión continua de la bolsa omental, que es prolongación de la mitad derecha de la cavidad perito-

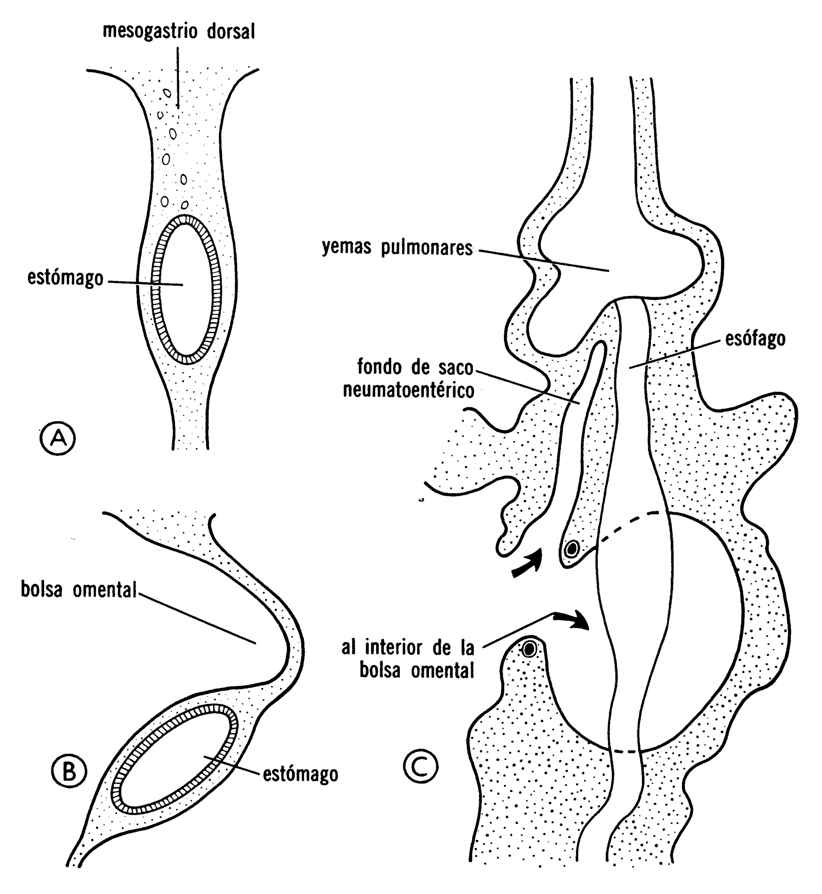


FIG. 14-6. A, *Corte transversal de un embrión de cuatro semanas de edad, en el cual se advierten las cavidades intercelulares que aparecen en el mesogastrio dorsal.* B, *Las cavidades han experimentado fusión y se forma la bolsa omental o epiploica, como prolongación del lado derecho del celoma detrás del estómago.* C, *Obsérvese el fondo de saco neumatoentérico.*

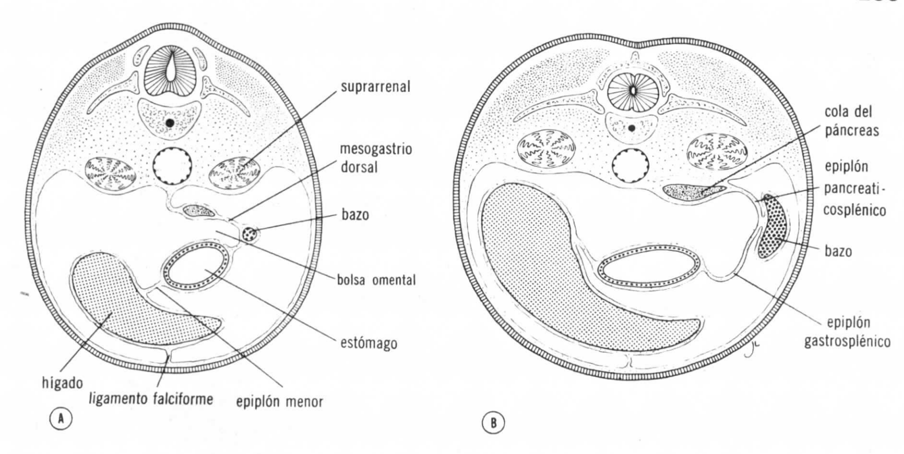


FIG. 14-7. *Cortes transversales a la altura de la región de estómago, hígado y bazo, donde se observan la formación del saco peritoneal menor, la rotación del estómago y la situación del bazo y la cola del páncreas entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. Al continuar el desarrollo, el páncreas queda fijo en posición retroperitoneal. (Modificado de varios autores.)*

neal, tiene efecto notable sobre estómago, bazo y páncreas (fig. 14-7, *B*).[7] El primordio del bazo se presenta en la quinta semana de desarrollo en forma de proliferación mesodérmica entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. Al formarse la bolsa omental, una parte del mesogastrio dorsal situada entre el bazo y la línea media dorsal experimenta fusión con la pared posterior del abdomen (fig. 14-7, *B*). El bazo, que conserva invariablemente posición intraperitoneal, en estas circunstancias queda unido a la pared corporal dorsal en la región del riñón izquierdo por el *epiplón pancreaticosplénico,* y al estómago por el *epiplón gastrosplénico.*

La formación de la bolsa omental también influye en la posición del páncreas. Este órgano comienza a desarrollarse en el mesoduodeno dorsal, pero con el tiempo la cola se extiende hacia el mesogastrio dorsal (fig. 14-7, *A*). Dado que la hoja izquierda del mesogastrio dorsal experimenta fusión con el peritoneo de la pared corporal dorsal, la cola del páncreas se sitúa en posición retroperitoneal (figs. 14-7, *B* y 14-9, *A*).

A causa de los cambios de posición del estómago, el mesogastrio dorsal, que forma la pared izquierda de la bolsa omental, sobresale hacia abajo (fig. 14-8, *A*). El mesogastrio dorsal sigue creciendo, y se convierte en una formación de dos hojas que se extiende a manera de delantal sobre el colon transverso y las asas de intestino delgado (figs. 14-8, *B* y 14-9). Este delantal de dos hojas es el *epiplón mayor;* en etapa ulterior, las hojas se fusionan entre sí en una capa que cuelga, por así decirlo, de la curvatura mayor del estómago. La porción superior de la hoja posterior del epiplón mayor experimenta fusión con el mesocolon transverso (fig. 14-9, *B*).

Mesoduodeno dorsal

Por virtud de la rotación de estómago y duodeno, y del crecimiento rápido de la cabeza del páncreas, el duodeno se desplaza desde la línea

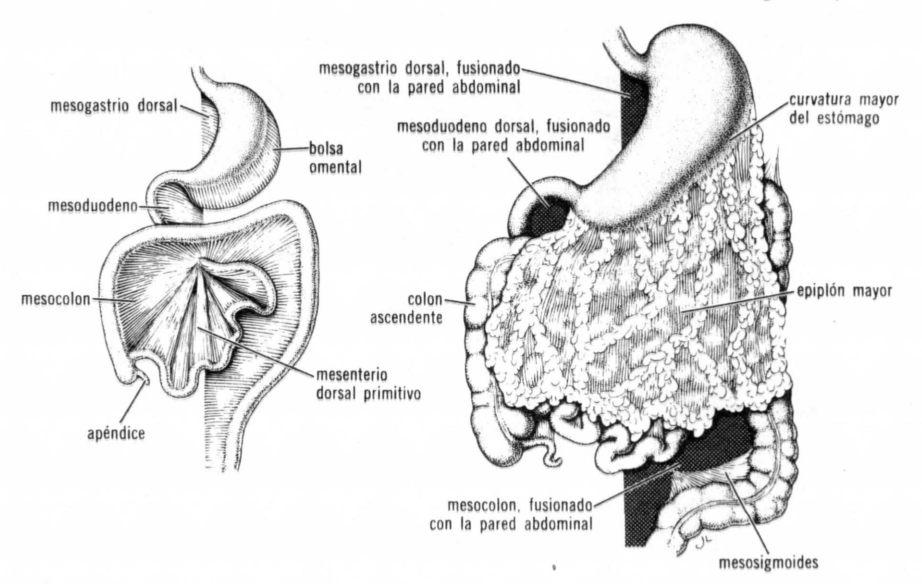


FIG. 14-8. A, *Esquema del mesenterio dorsal hacia el final del tercer mes de vida intrauterina; el mesogastrio dorsal sobresale hacia el lado izquierdo del estómago, donde forma la bolsa omental o epiploica.* B, *En el adulto, el epiplón mayor está suspendido de la curvatura mayor del estómago, por delante del colon transverso y las asas de intestino delgado. Las zonas cuadriculadas indican las partes del mesenterio dorsal primitivo que han experimentado fusión con la pared abdominal. (Modificado de varios autores.)*

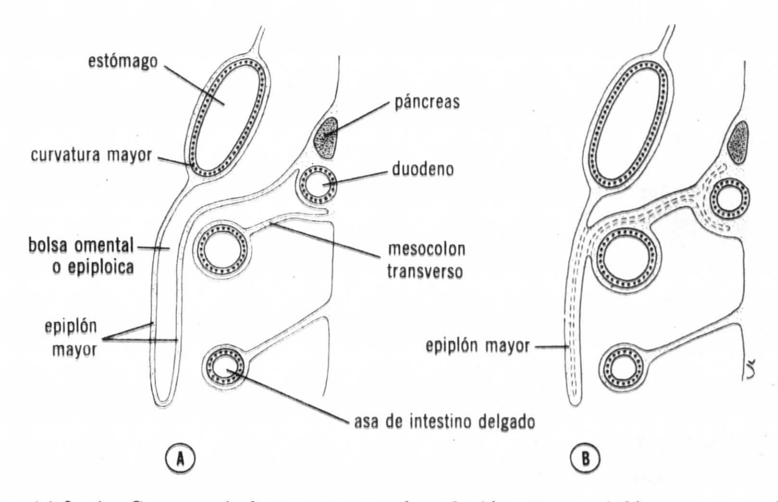


FIG. 14-9. A, *Corte sagital que muestra la relación entre epiplón mayor, estómago, colon transverso y asas de intestino delgado a los cuatro meses de vida intrauterina. El páncreas y el duodeno ya tienen situación retroperitoneal.* B, *El mismo corte que en la figura* A, *pero en el neonato. Las hojas del epiplón mayor se han fusionado entre sí y con el mesocolon transverso. El mesocolon transverso cubre al auodeno que ya presentaba situación retroperitoneal.*

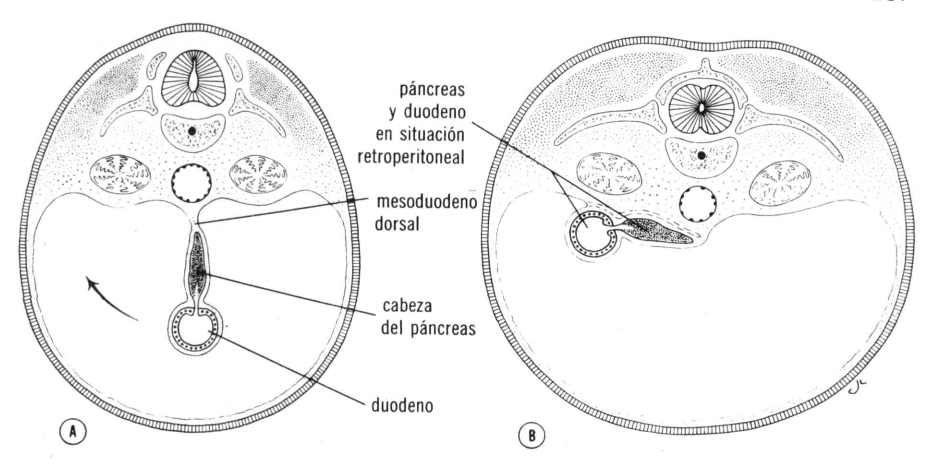


FIG. 14-10. *Cortes transversales a la altura de la región del duodeno en dos etapas del desarrollo. En la figura* A, *el duodeno y la cabeza del páncreas están en el plano medio; en la figura* B, *han emigrado hacia la derecha y adquirido situación retroperitoneal.*

media hasta el lado derecho de la cavidad peritoneal (fig. 14-10). El duodeno y la cabeza del páncreas experimentan compresión contra la pared posterior del cuerpo, y la superficie derecha del mesoduodeno dorsal se fusiona con el peritoneo adyacente. En etapa ulterior, ambas capas desaparecen y el duodeno y la cabeza del páncreas adquieren *situación retroperitoneal* fija. El mesoduodeno desaparece por completo, excepto en la región pilórica, donde un pequeño segmento del duodeno tiene situación intraperitoneal.

Mesenterio del asa intestinal primitiva o mesenterio propiamente dicho

El mesenterio del asa intestinal primitiva experimenta cambios notables por virtud de la rotación y el enrollamiento de las asas (figuras 13-22, 13-23 y 13-24). Cuando la rama caudal emigra hacia el lado derecho de la cavidad abdominal, el mesenterio dorsal experimenta torsión alrededor del origen de la arteria mesentérica superior (figuras 14-5 y 14-11). En etapa ulterior, al obtener su situación definitiva, las porciones ascendente y descendente del colon, los mesenterios correspondientes son comprimidos contra el peritoneo de la pared abdominal (fig. 14-11). Después de la fusión de estas hojas, el colon ascendente y el descendente quedan permanentemente fijos en posición retroperitoneal. Sin embargo, el apéndice y el extremo inferior del ciego conservan su mesenterio libre.

La evolución del mesocolon transverso es diferente. En etapa inicial, cubre al duodeno con una capa peritoneal adicional (fig. 14-9, *A, B)*; en etapa ulterior, se fusiona con la pared posterior de la bolsa omental o epiploica (fig. 14-9, *B)*. La línea de inserción por último se extiende desde el ángulo hepático del colon ascendente hasta el ángulo esplénico del colon descendente (fig. 14-11).

En etapa incipiente, el mesenterio de las asas yeyunoileales se continúa con el del colon ascendente (fig. 14-9, *A)*. Al fusionarse el mesocolon ascendente con la pared abdominal posterior, el mesenterio de

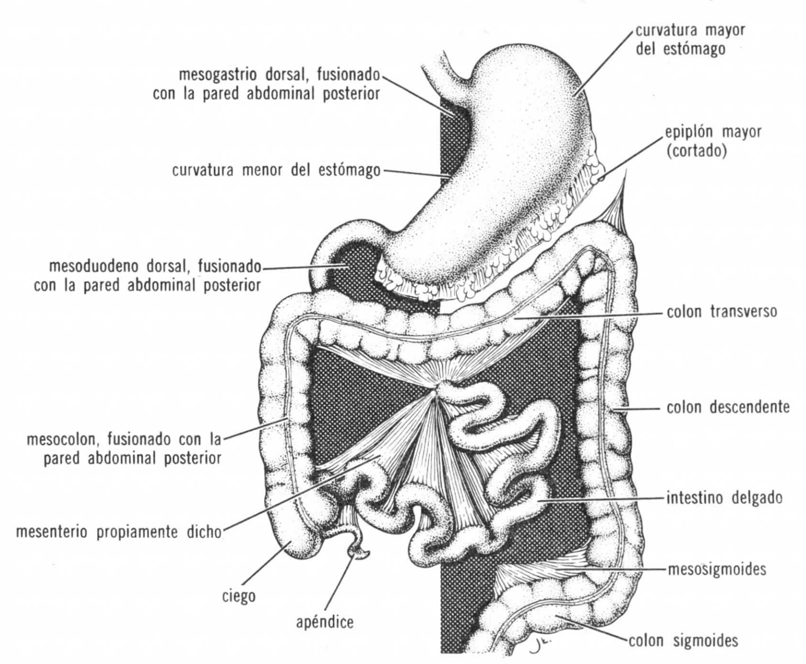


FIG. 14-11. *Asas intestinales vistas de frente después de extirpar el epiplón mayor. Las áreas con sombreado de cuadrícula corresponden a las porciones del mesenterio dorsal que se fusionan con la pared abdominal posterior. Adviértase la línea de inserción o raíz del mesenterio propiamente dicho.*

las asas yeyunoileales adquiere una nueva línea de inserción, llamada raíz, que va desde el sitio donde el duodeno se torna intraperitoneal hasta la unión ileocecal (fig. 14-11).

Malformaciones congénitas

Hernia diafragmática

La hernia diafragmática es una de las malformaciones más corrientes en el neonato, y suele depender de que las membranas pleuroperitoneales no cierran los canales pleurales. En estas circunstancias, el peritoneo y la pleura parietal se continúan entre sí a lo largo de la pared corporal posterior sin que haya línea de separación entre ambos. Este defecto, llamado *hernia diafragmática congénita de Bochdalek,* permite que las vísceras abdominales entren en la cavidad pleural.[8, 9] En la mayor parte de los casos la hernia está en el lado izquierdo, y pueden entrar en la cavidad torácica estómago, bazo y parte del hígado (figura 14-12, *A, B*). Al ser ocupada la cavidad torácica por las vísceras abdominales, el corazón es desplazado hacia adelante y los pulmones experimentan compresión y a menudo están hipoplásticos. Así, pues, la respiración es difícil y el niño suele morir poco después del nacimiento. En ocasiones, el defecto del diafragma está cubierto por una membrana

que consiste en pleura y peritoneo; en estas circunstancias, las vísceras abdominales que se alojan en el tórax están rodeadas de membranas serosas.

En alguno que otro casos, no se desarrolla una pequeña porción de las fibras musculares del diafragma, y la hernia puede pasar inadvertida hasta que el niño tiene varios años. Esta anomalía puede ocurrir en la porción posterior del diafragma, pero se advierte más a menudo en la porción anterior, y en estas circunstancias se llama *hernia parasternal de Morgagni.* Está situada entre los fascículos esternales y esternocostales del diafragma, y en el tórax puede introducirse un pequeño saco peritoneal que incluye las asas intestinales.

Hay otra variante de hernia diafragmática, la *hernia esofágica,* que se supone depende de cortedad congénita del esófago. El cardias y la porción superior del estómago permanecen en el tórax, y el estómago presenta constricción a nivel del diafragma.

No se ha dilucidado la causa de la hernia diafragmática, pero se ha comprobado frecuencia elevada de defectos diafragmáticos en los descendientes de ratas alimentadas con dieta deficiente en vitamina A.[10]

Ciego y colon móviles

En estado normal, el colon ascendente, excepto en su porción más inferior (2.5 cm, aproximadamente) está fijo a la pared abdominal posterior y cubierto por peritoneo en las superficies anterior y lateral. La persistencia de una porción de mesocolon origina lo que suele llamarse *ciego móvil.* En su variante más grave, el mesenterio del colon ascendente no ha experimentado fusión con la pared corporal posterior, de manera que la raíz del mesenterio común se circunscribe a una pequeña zona alrededor del origen de la arteria mesentérica superior. Este mesenterio excesivamente largo permite movimientos anormales del intestino y puede facilitar que ocurra vólvulo de ciego y colon.[11] De manera análoga, en ocasiones se advierten bolsas retrocólicas

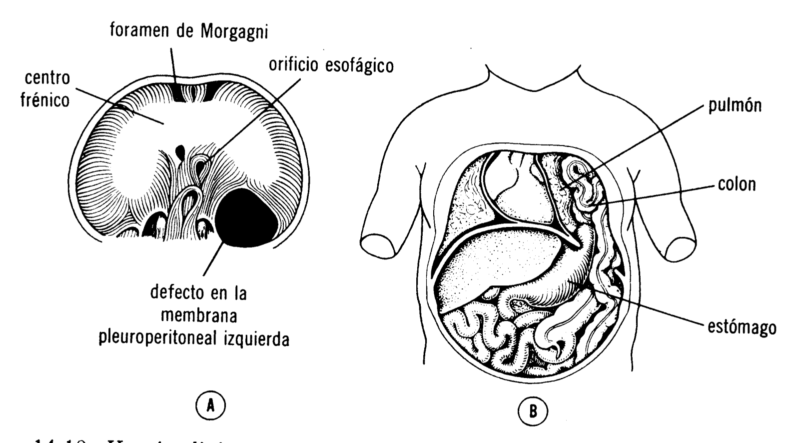


FIG. 14-12. *Hernia diafragmática congénita.* A, *Superficie caudal del diafragma, en la cual puede apreciarse un defecto amplio de la membrana pleuroperitoneal izquierda.* B, *Hernia de asas intestinales y parte del estómago en la cavidad pleural izquierda. Corazón y mediastino a menudo están desplazados a la derecha, y el pulmón izquierdo experimenta compresión.*

en la región del mesocolon ascendente; la *hernia retrocólica* depende de que parte de las asas de intestino delgado quedan atrapadas detrás del mesocolon.

Bibliografía

1. BREMER, J. L. The diaphragm and diaphragmatic hernia. Arch. Path., **36:** 539, 1943.
2. WELLS, L. J. Observations on the development of the diaphragm in the human embryo. Anat. Rec., **100:** 778, 1948.
3. WELLS, L. J. Development of the human diaphragm and pleural sacs. Contrib. Embryol., **35:** 107, 1954.
4. KANAGASUNTHERAM, R. Development of the human lesser sac. J. Anat., **91:** 188, 1957.
5. BROMAN, I. *Die Entwicklungsgeschichte der Bursa Omentalis und ähnlicher Recessbildungen bei den Wirbeltieren.* J. F. Bergmann, Wiesbaden, 1904.
6. BROMAN, I. Warum wird die Entwicklung der Bursa Omentalis in Lehrbüchern fortwährend unrichtig beschrieben? Anat. Anz., **86:** 195, 1938.
7. PERNKOPF, E. Die Entwicklung der Form des Magendarmkanales beim Menschen. Z. Anat. Entwicklungsgesch., **64:** 136, 1922.
8. HARRINGTON, S. W. Clinical manifestations and surgical treatment of congenital types of diaphragmatic hernia. Rev. Gastroent., **18:** 243, 1951.
9. HARRINGTON, S. W. Esophageal hiatal diaphragmatic hernia. Surg. Gynec. Obstet., **100:** 277, 1955.
10. ANDERSEN, D. M. Effect of diet during pregnancy on incidence of congenital hereditary diaphragmatic hernia in the rat. Amer. J. Path., **25:** 163, 1949.
11. WOLFER, J. A., BEATON, H. E., AND ANSON, B. J. Volvulus of the caecum: anatomical factors in its etiology; report of a case. Surg. Gynec. Obstet., **74:** 882, 1942.

CAPITULO 15

Sistema nervioso central

El sistema nervioso central del embrión humano aparece hacia el comienzo de la tercera semana del desarrollo como una placa alargada y en forma de zapatilla de ectodermo engrosado, la *placa neural,* situada en la región dorsal media, por delante del *nudo de Hensen.* Los bordes laterales de esta placa se elevan y forman los *pliegues neurales,* los cuales circunscriben una depresión llamada *surco neural* (fig. 15-1).

Al continuar el desarrollo, los pliegues neurales se elevan más, se acercan en la línea media y por último experimentan fusión, de manera que se forma el *tubo neural* (figs. 15-2 y 15-3). Esta fusión comienza en la región del cuarto somita y continúa simultáneamente en dirección cefálica y caudal (fig. 15-3, *A).* Sin embargo, en los extremos caudal y craneal del embrión, la fusión se retarda algo, lo cual forma los *neuroporos anterior* y *posterior,* que pasajeramente comunican el interior del tubo neural con la cavidad amniótica circundante (figura 15-3, *B).* El neuroporo anterior se oblitera en el periodo de 18 a 20 somitas (vigésimo tercer día), y el neuroporo posterior en el periodo de 25 somitas (vigésimo quinto día). En estas circunstancias, el sistema nervioso central es una formación tubular cerrada que presenta una porción caudal larga, la futura *médula espinal,* y una porción cefálica más ancha que se convertirá en *encéfalo.*

Poco después, en el extremo cefálico del tubo neural aparecen tres dilataciones netas, las *vesículas cerebrales primarias.* De adelante atrás, se denominan de la siguiente manera: 1) *prosencéfalo* o *cerebro anterior;* 2) *mesencéfalo* o *cerebro medio,* y 3) *rombencéfalo* o *cerebro posterior* (fig. 15-4). Simultáneamente con la aparición de estas vesículas, el tubo neural se encorva en dirección ventral y presenta dos acodaduras; a saber: *acodadura cervical,* en la unión de rombencéfalo y médula espinal, y *acodadura cefálica,* situada en la región del mesencéfalo (fig. 15-4, *A).*

En el embrión de cinco semanas de edad, el encéfalo ha progresado mucho y se distinguen cinco componentes; en esta etapa, el prosencéfalo consiste en dos porciones; a saber: 1) porción anterior, el *telencéfalo,* formado por una parte media y dos evaginaciones laterales, los hemisferios cerebrales primitivos, y 2) porción posterior, el *diencéfalo,* que se caracteriza por la evaginación de las vesículas ópticas (fig. 15-5, *A).* El mesencéfalo experimenta pocas modificaciones y está separado del

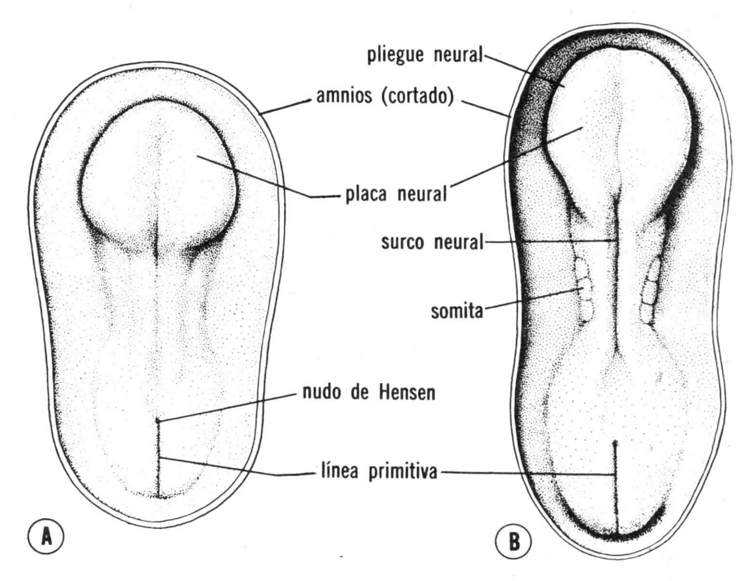


FIG. 15-1. A, *Embrión humano en periodo presomita avanzado (aproximadamente 1.44 mm y 18 días), visto por su cara dorsal. (Según Davis, con modificaciones). Se ha quitado el amnios. Se advierte claramente la placa neural.* B, *Vista dorsal de un embrión humano de 20 días, más o menos. (Según Ingalls, con modificaciones.) Adviértanse la aparición de los somitas y la formación del surco y los pliegues neurales.*

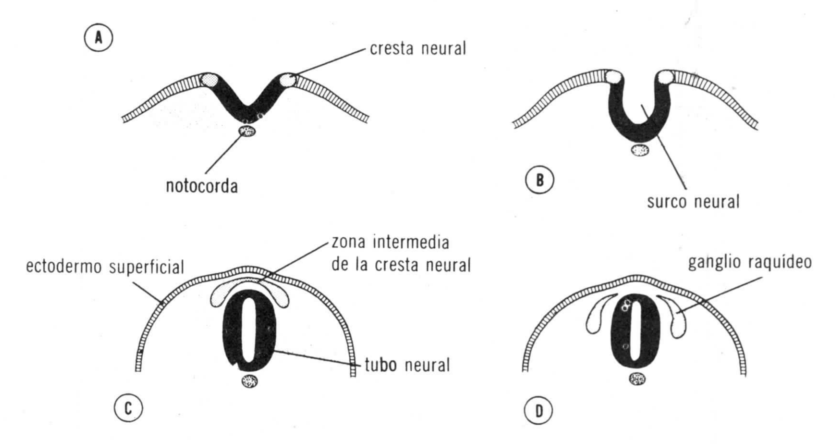


FIG. 15-2. *Cortes transversales en embriones de edad creciente, que muestran la formación de pliegues neurales, surco neural, tubo neural y cresta neural. Las células de la cresta neural, que en etapa inicial forman una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial* (C), *se convertirán en los ganglios sensitivos raquídeos y craneales* (D).

rombencéfalo por un surco profundo que se se llama el *istmo del rombencéfalo*. El rombencéfalo también se ha dividido en dos porciones; a saber: 1) porción anterior, el *mesencéfalo*, que ulteriormente formará

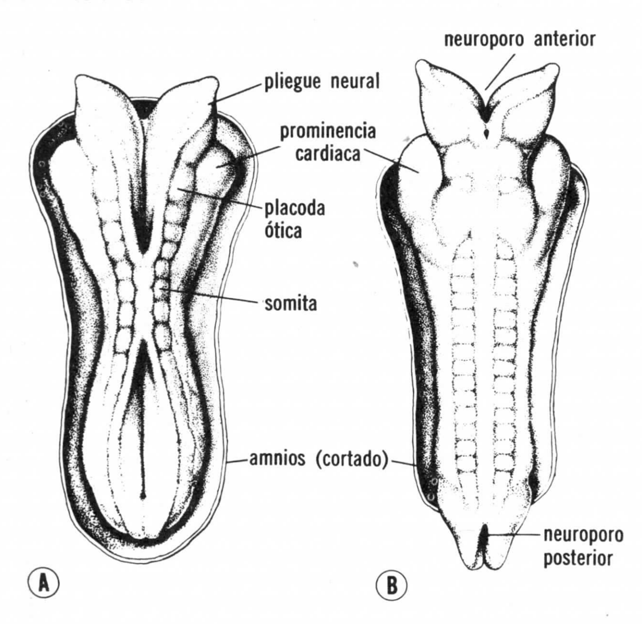


FIG. 15-3. A, *Vista dorsal de un embrión humano en el día 22, aproximadamente. (Según Payne.) Se advierten siete somitas netos a cada lado del tubo neural.* B, *Vista dorsal de un embrión humano de 23 días de edad, aproximadamente. (Según Cornell.) Adviértase la prominencia cardiaca a cada lado de la línea media en la porción cefálica del embrión. El sistema nervioso comunica con la cavidad amniótica por los neuroporos anterior y posterior.*

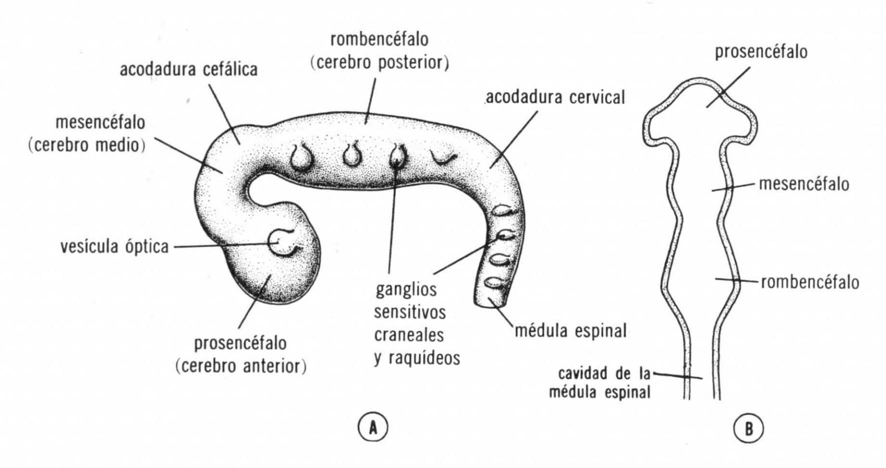


FIG. 15-4. A, *Vista lateral de las vesículas cerebrales y de parte de la médula espinal en un embrión de cuatro semanas de edad. (Según Hochstetter, con modificaciones.) Adviértanse los ganglios sensitivos formados por la cresta neural a cada lado del rombencéfalo y la médula espinal.* B, *Esquema en el cual se muestra la cavidad de las tres vesículas cerebrales y de la médula espinal.*

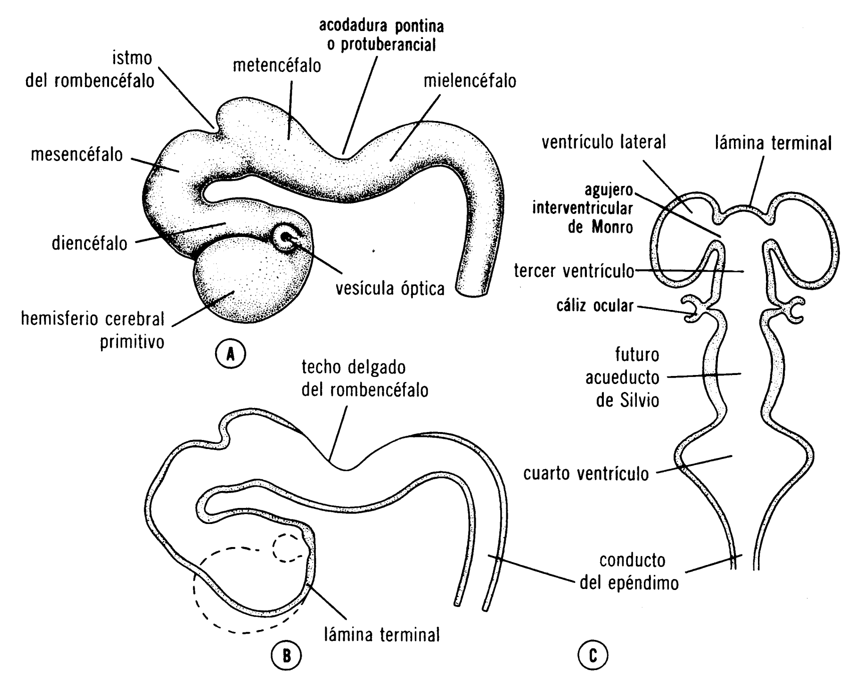


FIG. 15-5. A, *Vesículas cerebrales del embrión humano al comenzar la sexta semana, vistas por su cara lateral. (Según Hochstetter, modificado.)* B, *Corte sagital que pasa por las vesículas cerebrales y la médula espinal de un embrión de la misma edad que el de la figura* A. *Adviértase el techo delgado del rombencéfalo.* C, *Esquema de las cavidades de médula espinal y vesículas cerebrales.*

el *puente* y el *cerebelo,* y 2) porción posterior, el *mielencéfalo,* destinado a convertirse en el bulbo raquídeo. El límite entre estas dos porciones está caracterizado por una acodadura, llamada *acodadura pontina* o *protuberancial* (fig. 15-5).

El interior de la médula espinal, llamado *conducto del epéndimo* o *conducto central,* se continúa con la parte hueca de las vesículas cerebrales, lo cual permite que el líquido cefalorraquídeo circule libremente entre los hemisferios cerebrales y el extremo más caudal de la médula espinal. La cavidad del rombencéfalo se llama *cuarto ventrículo,* la del diencéfalo *tercer ventrículo* o *ventrículo medio,* y las de los hemisferios cerebrales *ventrículos laterales* (fig. 15-5, *C).* El tercero y el cuarto ventrículos en etapa inicial comunican por la luz extensa del mesencéfalo; en etapa ulterior, el interior del mesencéfalo se torna muy angosto, y en estas circunstancias se llama *acueducto de Silvio;* los ventrículos laterales comunican con el tercer ventrículo por los *agujeros interventriculares de Monro* (fig. 15-5, *C).*

MEDULA ESPINAL

DESARROLLO NORMAL
* **ESTRUCTURA GENERAL:** *capas neuroepitelial, del manto y marginal; placa motora basal; placa sensitiva alar; placas del techo y del suelo*
* **DIFERENCIACION HISTOLOGICA:** *neuronas; células de neuroglia; células de las crestas neurales; mielinización*
* **MODIFICACIONES DE LA POSICION DE LA MEDULA ESPINAL**

MALFORMACIONES CONGENITAS
* **ESPINA BIFIDA:** *espina bífida oculta; meningocele; mielomeningocele, raquisquisis*

Desarrollo normal

Estructura general

Capas neuroepitelial, del manto y marginal

Según la teoría clásica, la pared del tubo neural poco después de cerrarse consistía en tres zonas; la luz del tubo estaba limitada por la *zona ependimaria,* que consistía en células redondas y voluminosas y células epiteliales cilíndricas altas (fig. 15-6, *A*). Se consideraba que las células redondas, llamadas células germinativas, originaban los neuro-

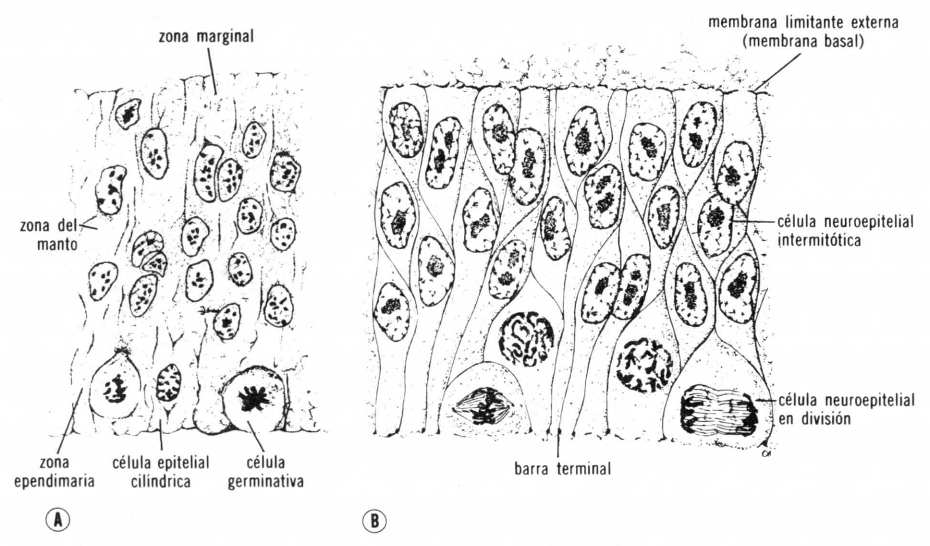


FIG. 15-6. A, *Esquema de un corte transversal por la pared de un tubo neural que se ha cerrado en fecha reciente, el cual indica la teoría clásica. Se consideraba que las células germinativas originaban neuroblastos y que las células epiteliales cilíndricas daban origen a las células primitivas de neuroglia. Se suponía que la pared del tubo en esta etapa del desarrollo consistía en zonas ependimaria, del manto y marginal.* B, *Según las teorías actuales, la pared del tubo neural que acaba de cerrarse consiste en un tipo celular, el neuroepitelial, que forma epitelio seudoestratificado en todo el grosor de la pared. Las zonas del manto y marginal aparecen en etapa ulterior.*

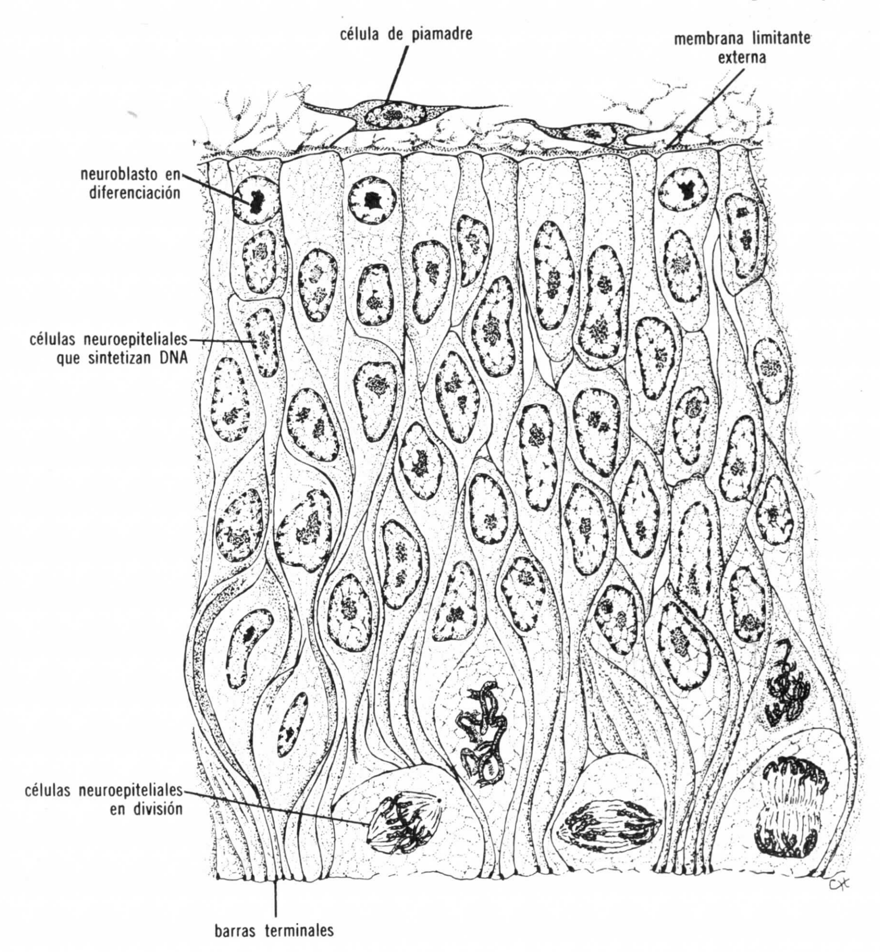


FIG. 15-7. *Esquema de un corte transversal por la pared del tubo neural en etapa algo más avanzada de desarrollo que la mostrada en la figura 15-6. La parte principal de la pared consiste en células neuroepiteliales, que se presentan en la fase de mitosis o de síntesis de DNA. Sin embargo, en la periferia, inmediatamente adyacentes a la membrana limitante externa, hay neuroblastos en diferenciación. Estas células, producidas por las neuroepiteliales en número cada vez mayor, formarán la zona del manto.*

blastos, y que las células epiteliales cilíndricas formaban espongioblastos (futuras células de neuroglia). Se suponía que los neuroblastos y los espongioblastos emigraban a una zona nuclear íntimamente empacada, la *zona del manto* (fig. 15-6, *A*). Se consideraba que la capa más externa del tubo, la *zona marginal,* consistía en prolongaciones periféricas y cilindroejes de los neuroblastos.

Se hicieron repetidamente objeciones importantes a la teoría clásica;[1, 2] sin embargo, sólo en fecha reciente se han aceptado, en general, los resultados de observaciones microespectrofotométricas, radioautográficas y de microscopio electrónico, y se han modificado los conceptos básicos.[3-8] Según los datos más nuevos, la pared del tubo neural que

acaba de cerrarse consiste en un tipo celular, las *células neuroepiteliales*. Estas células se extienden por todo el grosor de la pared y forman epitelio seudoestratificado grueso (fig. 15-6, *B*). Están conectadas entre sí por barras terminales en la luz. Durante la interfase, cuando ocurre síntesis de DNA, estas células son cuneiformes; la porción basal que presenta el núcleo está en la zona externa de la pared, y una prolongación citoplásmica delgada se extiende hacia la luz. Inmediatamente después de la síntesis de DNA, el núcleo comienza a desplazarse hacia la luz y la célula se contrae en dirección de las barras terminales. Durante la metafase, las células son redondas y presentan extensa zona de contacto con la cavidad, por lo cual a menudo quedan comprimidas las prolongaciones citoplásmicas delgadas de las células adyacentes que no se dividen. Durante el periodo de surco neural e inmediatamente después de cerrarse el tubo neural, las células neuroepiteliales se dividen rápidamente y producen más elementos semejantes. El epitelio seudoestratificado grueso que se presenta en el tubo neural que acaba de cerrarse se llama *capa neuroepitelial* o *neuroepitelio*.

Después de cerrado el tubo neural, las células neuroepiteliales comienzan a producir otro tipo celular, que se caracteriza por núcleo redondo voluminoso, nucleoplasma pálido y nucléolo que se tiñe de obscuro. Estas células, producidas en número cada vez mayor, son las células nerviosas primitivas o *neuroblastos* (fig. 15-7). Forman una zona que rodea a la capa neuroepitelial y se llama *capa del manto* (fig. 15-8). La zona del manto ulteriormente forma la *substancia gris de la médula espinal*.

La capa más externa de la médula espinal incluye las fibras nerviosas que salen de los neuroblastos en la capa del manto y se llama *capa marginal*. A consecuencia de la mielinización de las fibras nerviosas, esta capa adquiere aspecto blanco, y, en consecuencia, se llama *substancia blanca de la médula espinal* (fig. 15-8).

Placas basal, alar, del manto y del suelo

A causa de que se suman constantemente neuroblastos a la capa del manto, a cada lado del tubo neural se advierten dos engrosamientos, uno ventral y el otro dorsal. Los engrosamientos ventrales, llamados

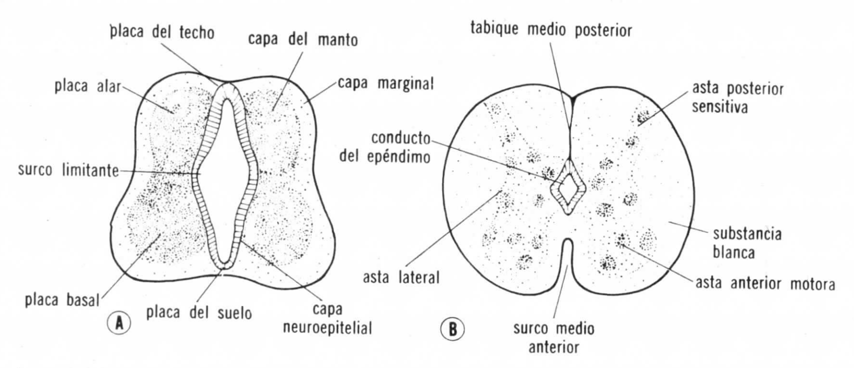


FIG. 15-8. *Esquemas de dos etapas del desarrollo de la médula espinal; obsérvese la formación de las astas posteriores y anteriores, de la columna intermedia o asta intermedia, del surco ventral y del tabique medio posterior.*

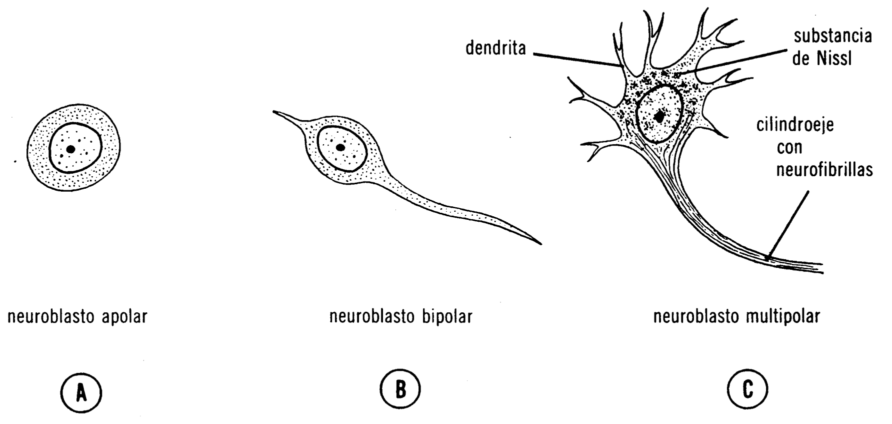


FIG. 15-9. *Etapas del desarrollo de un neuroblasto. La neurona es unidad estructural y funcional, y consiste en cuerpo y prolongaciones.*

placas basales, incluyen las células motoras de las astas anteriores y forman las áreas motoras de la médula espinal; los engrosamientos dorsales, *placas alares,* forman las áreas sensitivas (fig. 15-8, *A*). Se aprecia un hundimiento longitudinal, el *surco limitante,* en ambos lados de la cara interna del tubo, que corresponde al límite entre el área motriz anterior y la sensitiva posterior (fig. 15-8, *A*). Las porciones delgadas dorsal y ventral en la línea media del tubo neural, llamadas *placas del techo* y *del suelo,* respectivamente, no poseen neuroblastos y sirven principalmente como vías para las fibras nerviosas que cruzan de un lado de la médula espinal al opuesto.

A causa del aumento de volumen ininterrumpido de los neuroblastos, las placas basales sobresalen hacia adelante a cada lado de la línea media, lo cual origina un surco longitudinal profundo en la porción ventral de la médula espinal (fig. 15-8, *B*). Recibe el nombre de *surco ventral,* y en etapa ulterior cursa por él la arteria espinal anterior. Las placas alares se extienden principalmente en dirección medial, y comprimen la porción dorsal del interior del tubo neural; cuando finalmente las placas alares experimentan fusión en la línea media, en el plano de unión se forma el *tabique medio posterior.* Para esta etapa, la médula espinal ha adquirido su forma definitiva con astas motoras anteriores, astas sensitivas posteriores y un pequeño conducto central llamado *conducto del epéndimo.*

Diferenciación histológica

En el curso de la organización macroscópica que hemos descrito de la médula espinal, aparecen dos tipos celulares netos, las *células nerviosas* o *neuronas,* y las *células de neuroglia.*

Células nerviosas

Los *neuroblastos,* o células nerviosas primitivas, provienen exclusivamente de división de las células neuroepiteliales. En primer lugar se forman los neuroblastos del asta anterior, y sólo cuando la mayor parte de los mismos han emigrado hacia la capa del manto comienza la

formación de neuronas para la placa alar.[9, 10] En etapa inicial, los neuroblastos tienen una prolongación central que se extiende hacia la luz *(dendritas pasajeras)*,[7, 11] pero al emigrar hacia la zona del manto desaparece esta prolongación y los neuroblastos adoptan transitoriamente forma redonda y se llaman *neuroblastos apolares* (fig. 15-9, *A*). Al continuar la diferenciación, aparecen dos prolongaciones citoplásmicas en lados opuestos del cuerpo celular y forman los *neuroblastos bipolares* (fig. 15-9, *B*). La prolongación de un extremo de la célula se alarga rápidamente y forma el *cilindroeje primitivo*, y la del lado opuesto presenta varias arborizaciones citoplásmicas, llamadas *dendritas primitivas* (fig. 15-9, *C*). En esta etapa, la célula se llama *neuroblasto multipolar*, y al continuar el desarrollo se convierte en la célula nerviosa adulta o *neurona*. Una vez formados, los neuroblastos pierden la capacidad de dividirse.

Los cilindroejes de las neuronas del asta sensitiva posterior se comportan de manera diferente que los de las células del asta anterior; se introducen en la capa marginal de la médula espinal, donde ascienden o descienden a otros niveles *(neuronas de asociación)*; los cilindroejes anteriores atraviesan la zona marginal y se tornan visibles en la superficie ventral de la médula, donde forman en conjunto la *raíz motora* o *anterior del nervio raquídeo*. Estas fibras conducen impulsos motores de la médula espinal a los músculos (fig. 15-10).

Células de neuroglia

La mayor parte de las células primitivas de sostén, llamadas *glioblastos* o *espongioblastos* son formadas por las células neuroepiteliales cuando ha cesado la producción de neuroblastos. Desde la capa neuroepitelial, los glioblastos emigran a la capa del manto, aunque se supone que algunos continúan hasta la capa marginal. En la capa del manto se convierten por diferenciación en *astrocitos protoplasmáticos* y *astrocitos fibrosos*.[12, 13]

Otra clase de célula de sostén, que posiblemente provenga de los espongioblastos, es la *célula de oligodendroglia*; se presenta principalmente en la capa marginal y forma las vainas de mielina, que rodean

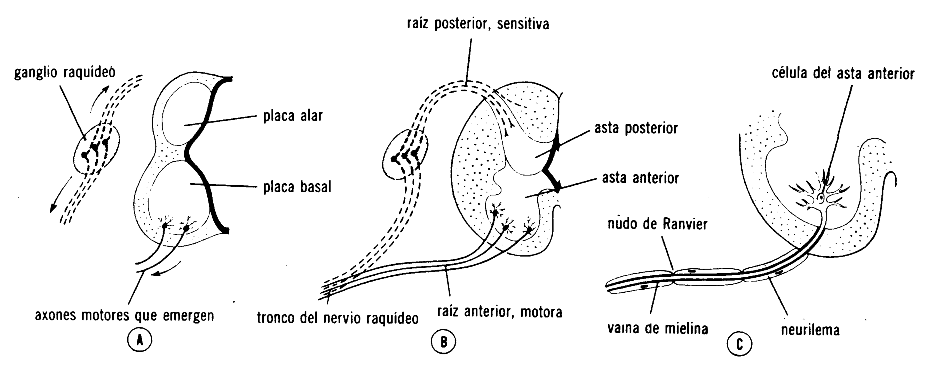


FIG. 15-10. A, *En el esquema se muestran los cilindroejes que salen de las neuronas de la placa basal, y las fibras centrífugas y centrípetas en crecimiento de las células nerviosas del ganglio sensitivo.* B, *Las fibras nerviosas de las raíces motora y sensitiva se unen y forman el tronco del nervio raquídeo.* C, *Esquema de una neurona del asta anterior y de su cilindroeje, rodeado de neurilema y vaina de mielina.*

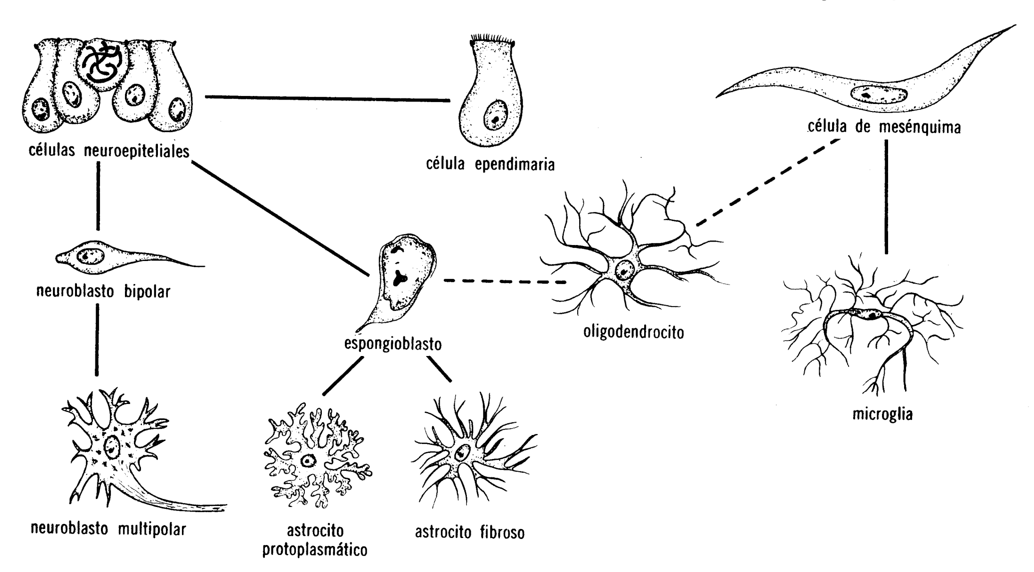


FIG. 15-11. *Esquemas del origen de la neurona y los diversos tipos de células de neuroglia. Las células neuroepiteliales originan neuroblastos, astrocitos fibrosos y protoplasmáticos y células ependimarias. La microglia proviene de las células de mesénquima. Se discute el origen del oligodendrocito.*

los cilindroejes ascendentes y descendentes en esta zona. En fecha reciente, se supuso que pueden provenir de las células de mesénquima que se introducen en el sistema nervioso central, y en la actualidad se duda que se originen de las células neuroepiteliales.[14]

En la segunda mitad de la vida intrauterina aparece un tercer tipo de célula de sostén, la *célula de microglia,* en el sistema nervioso central. Se considera que esta célula deriva del mesodermo que rodea al tubo neural.[15]

Cuando las células neuroepiteliales dejan de producir neuroblastos y espongioblastos, por último se convierten por diferenciación en las células ependimarias como se observan en el adulto.

Observaciones recientes con técnicas radioautográficas y de microscopio electrónico han complicado mucho las vías que siguen los diversos tipos de células de neuroglia.[16, 17] La complejidad de las diversas teorías opuestas impide que se expliquen en este capítulo, pero algunos de los aspectos inciertos se indican en el esquema de desarrollo que se muestra en la figura 15-11.

Células de las crestas neurales

Durante la invaginación de la placa neural, a cada lado del surco neural aparece un grupo definido de células (figura 15-2, *A).* Estas células, que provienen del ectodermo, se llaman *células de la cresta neural,* y forman pasajeramente una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial (figura 15-2, *C).* Esta zona se extiende desde el mesencéfalo hasta la altura de los somitas caudales, y con el tiempo se divide en dos partes, cada una de las cuales emigra

hacia la porción dorsolateral del tubo neural.[18-20] En este sitio, las células de la cresta neural forman una serie de acúmulos que originan los ganglios sensitivos de los nervios raquídeos y craneales (pares craneales quinto, séptimo, noveno y décimo) (figs. 15-2 y 15-4).

En etapa ulterior del desarrollo, los neuroblastos de los ganglios sensitivos presentan dos prolongaciones (fig. 15-10, *A*). Las prolongaciones centrípetas se introducen en la porción dorsal del tubo neural; en la médula espinal, terminan en el asta posterior o ascienden por la capa marginal hasta alguno de los centros superiores; estas prolongaciones reciben en conjunto el nombre de *raíz sensitiva* o *posterior del nervio raquídeo* (fig. 15-10, *B*). Las prolongaciones centrífugas se unen a las fibras de la raíz motora o anterior y contribuyen a formar el tronco del nervio raquídeo. Por último, estas prolongaciones terminan en los órganos sensitivos receptores. Por ello, los neuroblastos de los ganglios sensitivos originan las *neuronas de las raíces posteriores.*

Además de formar los ganglios sensitivos, las células de la cresta neural se convierten por diferenciación en neuroblastos simpáticos, células de Schwann, células pigmentarias, meninges y células cartilaginosas de los arcos branquiales.[21-26] En experimentos recientes, se descubrió que al extirpar las células de la cresta neural de la zona del trigémino, se producían anomalías faciales entre las cuales se contaban hendiduras del paladar primario[27] (ver capítulo 18).

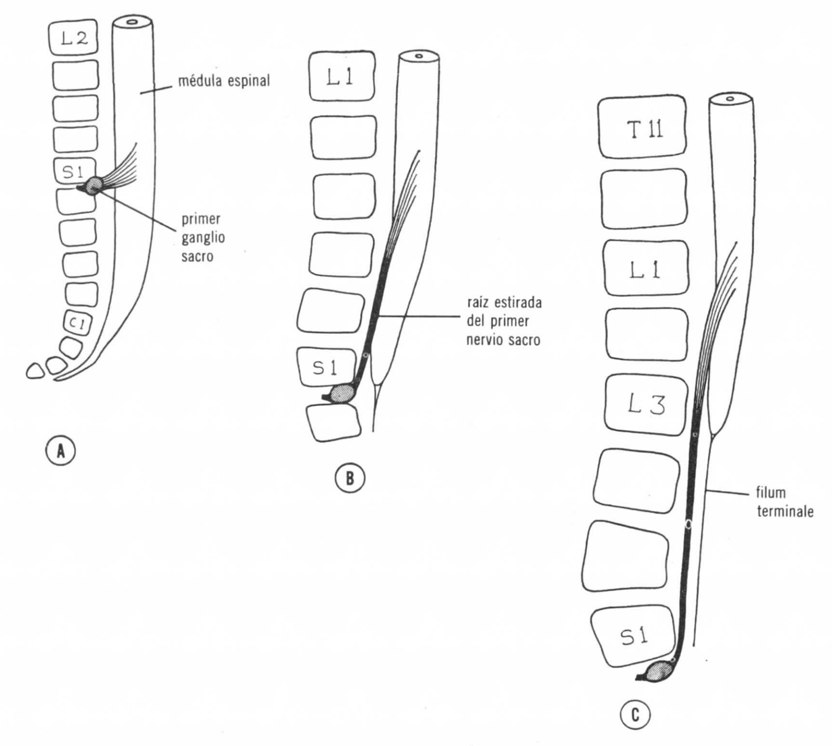


FIG. 15-12. *Relación que guarda el extremo inferior de la médula espinal con el raquis en diversas etapas del desarrollo.* A, *Hacia el tercer mes.* B, *Final del quinto mes.* C, *Neonato. (Según Streeter, modificado.)*

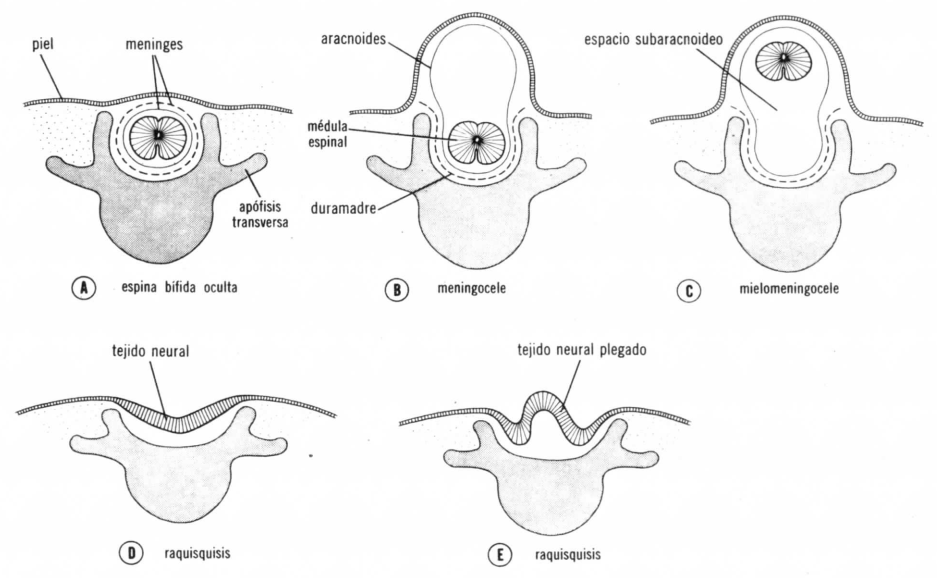


FIG. 15-13. *Esquemas de las variantes de espina bífida.*

Mielinización

La mielinización de los nervios periféricos depende de las *células de neurilema* o *de Schwann*. Estas células se originan de la cresta neural, emigran periféricamente y se disponen alrededor de los cilindroejes, formando el *neurilema* (fig. 15-10, *C*). Una célula de neurilema puede envolver de 1 a 20 cilindroejes.

A partir del cuarto mes de vida intrauterina, las fibras nerviosas adquieren gradualmente aspecto blanquecino, al depositarse *mielina* entre el cilindroeje y el neurilema. Esta substancia es formada por enrollamiento repetido de la membrana alrededor del cilindroeje.[28, 29] En consecuencia, las células de Schwann originan el neurilema y la vaina de mielina de las fibras nerviosas periféricas.

La vaina de mielina que rodea a las fibras nerviosas de la médula espinal tiene origen por completo distinto, pues es formada por las células de oligodendroglia. Aunque la mielinización de las fibras nerviosas de la médula espinal comienza, aproximadamente, en el cuarto mes del desarrollo, algunas fibras motoras que se extienden de centros cerebrales superiores a la médula espinal se tornan mielínicas sólo en el primer año de la vida posnatal. Cabe suponer que los fascículos en el sistema nervioso central se mielinicen aproximadamente en la época en que comienzan a funcionar.[30]

Modificaciones de la posición de la médula espinal

En el tercer mes de la vida intrauterina, cuando el embrión tiene alrededor de 30 mm de longitud de coronilla a rabadilla, la médula espinal se extiende a todo lo largo del embrión y los nervios raquídeos atraviesan los agujeros de conjugación a la altura de su origen (figura 15-12, *A*). Sin embargo, al aumentar el embrión de edad, el raquis

se alarga más rápidamente que el tubo neural y el extremo terminal de la médula queda a nivel cada vez más alto. En el neonato, el extremo está situado a nivel de la tercera vértebra lumbar (fig. 15-12, *C*). A causa de este crecimiento desigual, los nervios raquídeos tienen dirección oblicua desde su segmento de origen en la médula espinal hasta el nivel correspondiente de la columna vertebral.

En el adulto, la médula espinal termina a la altura de la segunda vértebra lumbar, y debajo de este sitio el sistema nervioso central está representado únicamente por el *filum terminale,* que señala el camino del ascenso de la médula espinal. Las fibras nerviosas debajo del extremo terminal de la médula forman la *cola de caballo* o *cauda equina.*

Malformaciones congénitas

Hacia el final de la cuarta semana, el sistema nervioso central es una estructura tubular cerrada separada del ectodermo suprayacente. Sin embargo, en ocasiones no se cierra el surco neural, por inducción defectuosa de las estructuras cordamesodérmicas subyacentes, o por acción de factores teratógenos ambientales sobre las células neuroepiteliales. En estas circunstancias, el tejido nervioso queda expuesto en la superficie; el defecto puede abarcar toda la longitud del tubo neural o circunscribirse a una zona pequeña *(raquisquisis completa* o *parcial).* Si se localiza en la región de la médula espinal, la anomalía suele llamarse *espina bífida;* el defecto del cierre en la región cefálica se llama *anencefalia.*

Espina bífida

Espina bífida denota gran variedad de defectos. En sentido estricto, corresponde a raquis bífido, y en la forma más sencilla se advierte como falta de fusión de las porciones dorsales de las vértebras. Esta anomalía, que suele presentarse en la región lumbosacra, por lo regular está cubierta por piel y no se advierte en la superficie, excepto porque a veces hay un pequeño penacho de pelo sobre la zona anómala *(espina bífida oculta)* (fig. 15-13, *A*). En estas circunstancias, suelen ser normales médula espinal y nervios raquídeos.

Cuando el defecto abarca más de dos vértebras, las meninges raquídeas sobresalen por el orificio y en la superficie se advierte un saco cubierto por piel *(meningocele)* (fig. 15-13, *B*). En ocasiones el saco es muy voluminoso y posee no sólo las meninges sino también médula espinal y nervios raquídeos. Esta anomalía se llama *mielomeningocele,* y suele estar cubierta por una membrana delgada que se desgarra fácilmente (fig. 15-13, *C*).

Otra clase de espina bífida resulta de que no se cierra el surco neural y el tejido nervioso está ampliamente expuesto a la superficie *(mielocele* o *raquisquisis)* (fig. 15-13, *D, E*).[31, 32] De cuando en cuando, el tejido neural crece excesivamente; sin embargo, por lo regular el exceso de tejido experimenta necrosis poco antes o poco después del nacimiento.

Bibliografía

1. SAUER, F. C. Mitosis in the neural tube. J. Comp. Neurol., **62:** 377, 1935.
2. SAUER, F. C. The cellular structure of the neural tube. J. Comp. N., **63:** 13, 1935.

3. SAUER, M. E., AND CHITTENDEN, A. C. Deoxyribonucleic acid content of cell nuclei in the neural tube of the chick embryo: evidence for intermitotic migration of nuclei. Exp. Cell Res., **16:** 1, 1959.
4. SIDMAN, R. L., MIALE, I. L., AND FEDER, N. Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone; an autoradiographic study of histogenesis in the nervous system. Exp. Neurol., **1:** 322, 1959.
5. FUJITA, S. Kinetics of cellular proliferation. Exp. Cell Res., **28:** 52, 1962.
6. LANGMAN, J., GUERRANT, R. L., AND FREEMAN, B. G. Behavior of neuroepithelial cells during closure of the neural tube. J. Comp. Neurol., **127:** 399, 1966.
7. LYSER, K. M. Early differentiation of motor neuroblasts in the chick embryo as studied by electron microscopy. Develop. Biol., **10:** 433, 1964.
8. LYSER, K. M. Early differentiation of motor neuroblasts in the chick embryo as studied by electron microscopy. Develop. Biol., **17:** 117, 1968.
9. FUJITA, H., AND FUJITA, S. Electron microscopic studies on neuroblast differentiation in the central nervous system of domestic fowl. Z. Zellforsch. mikrosk., **60:** 463, 1963.
10. LANGMAN, J., AND HADEN, C. Unpublished data.
11. BARRON, D. H. Observations on the early differentiation of the motor neuroblasts in the spinal cord of the chick. J. Comp. Neurol., **85:** 149, 1946.
12. PENFIELD, W. Neuroglia and microglia. The interstitial tissue of the central nervous system. In *Special Cytology*, Ed. 3, edited by E. V. Cowdry. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1932.
13. GLEES, P. *Neuroglia, Morphology and Function*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1955.
14. LANGMAN, J., AND SYDNOR, C. S. Unpublished data.
15. KERSHMAN, J. Genesis of microglia in the human brain. Arch. Neurol. Psychiat., **41:** 24, 1939.
16. SMART, J., AND LEBLOND, C. P. Evidence for division and transformations of neuroglia cells in the mouse brain, as derived from radioautography after injection of thymidine-H^3. J. Comp. Neurol., **116:** 349, 1961.
17. KRUGER, L., AND MAXWELL, D. S. Electron microscopy of oligodendrocytes in normal rat cerebrum. Am. J. Anat., **118:** 411, 1966.
18. BAXTER, J. S., AND BOYD, J. D. Observations on the neural crest of a ten-somite embryo. J. Anat., **73:** 318, 1939.
19. THEILER, K. Studien zur Entwicklung der Ganglienleiste und doppelter Spinalganglien. Acta Anat. (Basel), **5:** 206, 1948.
20. THEILER, K. Studien zur Entwicklung der Ganglienleiste. II. Frühentwicklung der Ganglienleiste beim Menschen. Acta Anat. (Basel), **8:** 96, 1949.
21. HARRISON, R. G. Die Neuralleiste. Anat. Anz., **85:** 4, 1937.
22. HARVEY, S., AND BURR, H. Development of the meninges. Arch. Neurol. Psychiat., **15:** 545, 1926.
23. HORSTADIUS, S. *The Neural Crest*. Oxford University Press, London, 1950.
24. BOYD, J. D. Argentophil cells in foetal ectodermal epithelia. J. Anat., **83:** 74, 1949.
25. HUMPHREY, T. J. Comp. Neurol., **81:** 1, 1944.
26. SENSENIG, E. C. The early development of the meninges of the spinal cord in human embryos. Contrib. Embryol., **34:** 147, 1951.
27. JOHNSTON, M. C. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. Anat. Rec., **156:** 143, 1966.
28. UZMAN, B. G., AND NOGUEIRA, G. G. Electron microscope studies of the formation of node of Ranvier in mouse sciatic nerves. J. Biophys. Biochem. Cytol., **3:** 589, 1957.
29. METUZALS, J. Ultrastructure of myelinated nerve fibers and nodes of Ranvier in the central nervous system of the frog. In *Proceedings of the European Regional Conference on Electron Microscopy, Delft, 1960*, Vol. 2, p. 799.

30. LANGWORTHY, H. A correlated study of the development of reflex activity in fetal and young kittens and the myelinization of tracts in the nervous system. J. Comp. Neurol., **81:** 1, 1944.
31. PATTEN, B. M. Overgrowth of the neural tube in young human embryos. Anat. Rec., **113:** 381, 1952.
32. MACCARTHY, D. Problem of spina bifida. Quart. Rev. Pediat., **12:** 167, 1957.

ENCEFALO

DESARROLLO NORMAL

* **MIELENCEFALO:** *placa basal motora; placa alar sensitiva; placa del techo; plexo coroideo y agujeros de Luschka y Magendie*
* **METENCEFALO:** *placa basal y puente; placa alar y labio rómbico*
  Cerebelo: vermis y hemisferios
* **MESENCEFALO:** *placa basal y pedúnculos cerebrales; placa alar y tubérculos cuadrigéminos*
* **DIENCEFALO:** *placa del techo y epífisis; tálamo e hipotálamo*
  Hipófisis: bolsa de Rathke; infundíbulo
* **TELENCEFALO:**
  Hemisferios cerebrales: núcleo caudado; putamen; globus pallidus
  Corteza cerebral: paleopallium, neopallium
  Comisuras: comisuras anterior y del hipocampo; cuerpo calloso; comisuras posterior e interhabenular; quiasma óptico

MALFORMACIONES CONGENITAS

Meningocele, meningoencefalocele y meningohidroencefalocele
Anencefalia
Hidrocefalia
Factores ambientales y cromosómicos

Desarrollo normal

Al aparecer las vesículas cerebrales y desarrollarse las acodaduras cervical y cefálica, la forma externa de la porción cefálica del tubo neural se modifica mucho (figs. 15-4, 15-5 y 15-15). A pesar de estos cambios, en la mayor parte de las vesículas cerebrales se identifican caracteres morfológicos típicos de la médula espinal. Por ejemplo: a cada lado de la línea media en casi todas las vesículas cerebrales se advierten netamente placas basal y alar, que representan, respectivamente, las zonas motora y sensitiva. Incluso el surco limitante, que en la médula espinal separa las placas alar y basal, se presenta en el rombencéfalo y el mesencéfalo y, de manera análoga, forma la línea divisoria entre las zonas motora y sensitiva.

Explicaremos brevemente los componentes básicos de cada vesícula cerebral o encefálica. Omitiremos algunas especializaciones estructurales que no son indispensables para adquirir conocimiento básico del desarrollo del sistema nervioso central.

Mielencéfalo

El mielencéfalo, el compartimiento cerebral más caudal, se extiende desde el primer nervio raquídeo hasta la acodadura póntica o protuberancial y origina el bulbo raquídeo (figs. 15-14, *A* y 15-15); difiere de la médula espinal porque las paredes laterales experimentan rotación siguiendo un eje imaginario situado en la placa del suelo, movimiento que podría compararse a abrir un libro (fig. 15-14, *B, C*). A causa de este movimiento, la placa del techo experimenta estiramiento y consiste en un capa de células; la estructura de las paredes laterales del mielencéfalo es muy semejante a la de la médula espinal, y se distinguen claramente las placas alar y basal separadas por el surco limitante (fig. 15-14, *B, C*).

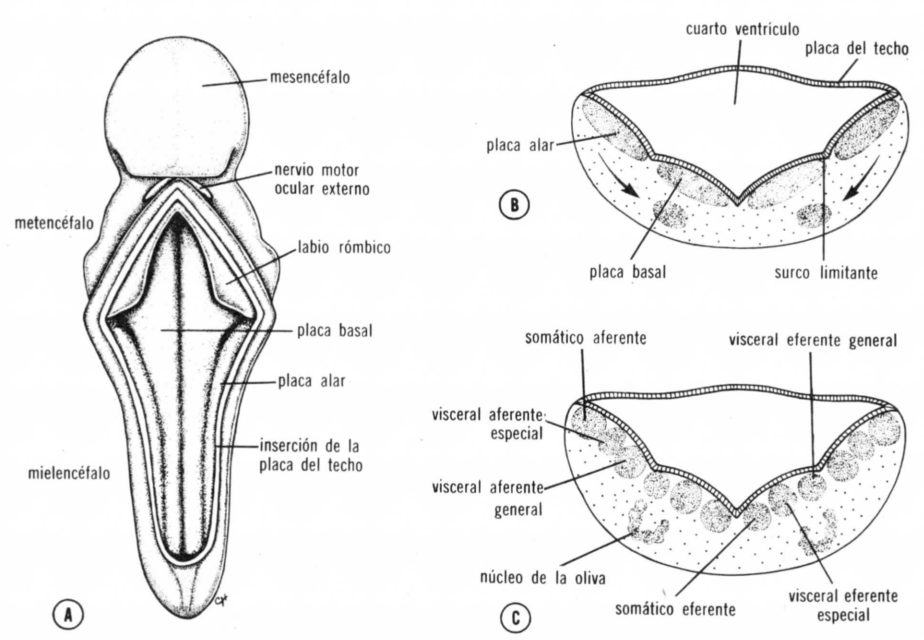


FIG. 15-14. A, *Vista dorsal del suelo del cuarto ventrículo en un embrión de 10 mm, después de quitar la placa del techo. Adviértanse las placas alar y basal en el mielencéfalo; el labio rómbico se aprecia en el metencéfalo.* B *y* C, *Esquemas que muestran la situación y la diferenciación de las placas basal y alar del mielencéfalo en distintas etapas de desarrollo; obsérvese la formación de grupos nucleares en ambas placas. Las flechas indican el camino que siguen las células de la placa alar hasta el complejo del núcleo de la oliva.*

Placa basal motora

La placa basal del mielencéfalo, al igual que la de la médula espinal, incluye los nervios motores, que en el mielencéfalo si dividen en tres grupos; a saber: 1) grupo medial o *somático eferente;* 2) grupo intermedio o *visceral eferente especial,* y 3) grupo lateral o *visceral eferente general* (fig. 15-14, *C*).

El primer grupo contiene las neuronas motoras que inervan los músculos estriados derivados de los miotomas de la región cefálica. En consecuencia, son la continuación cefálica de las células del asta anterior. Dado que el grupo somático eferente continúa en dirección rostral por el metencéfalo hasta llegar al mesencéfalo, este grupo motor a menudo se llama *columna motora somática eferente.* En el mielencéfalo, está representado por las neuronas del *nervio hipogloso,* que se distribuye en los cuatro miotomas occipitales (músculos de la lengua). En el metencéfalo y el mesencéfalo la columna está representada por las neuronas de los núcleos de los nervios motor ocular externo, patético, y motor ocular común. Estos nervios se distribuyen en los músculos extrínsecos del ojo, y se supone derivan de los miotomas preóticos.

El grupo *visceral eferente especial,* que se extiende hasta el metencéfalo y forma la *columna motora visceral eferente especial,* incluye las neuronas motoras que se distribuyen en los músculos estriados que provienen del meséquima de los arcos branquiales. En el mielencéfalo, la

columna está representada por las neuronas de los nervios espinal, vago y glosofaríngeo. En el adulto, las neuronas motoras de estos nervios forman el *núcleo ambiguo* y la *porción bulbar del nervio espinal.*

El grupo *visceral eferente general* incluye las neuronas, y los cilindroejes salen como forma de fibras preganglionares para experimentar sinapsis en los ganglios que se distribuyen en los músculos lisos de aparato respiratorio, aparato intestinal y corazón. Además, inervan las glándulas salivales. En el mielencéfalo, este grupo está representado por el *núcleo dorsal del vago* y el *núcleo salival inferior,* que por virtud del glosofaríngeo inerva la *parótida.*

Placa alar sensitiva

La placa alar incluye los núcleos sensitivos de relevo que, al igual que la placa basal, se dividen en tres grupos (fig. 15-14, *C*). El más lateral, *somático aferente,* recibe impulsos del oído y la superficie de la cabeza por los *nervios estatoacústico* y *porción bulbospinal del trigémino.* El grupo intermedio, *visceral aferente especial,* recibe impulsos de las yemas gustativas de la lengua y de paladar, bucofaringe y epiglotis. Estas neuronas ulteriormente forman el núcleo del *fascículo solitario.* El grupo medial o *visceral aferente general* está representado por el *núcleo dorsal sensitivo del vago;* las neuronas reciben información interoceptiva de aparato gastrointestinal y corazón.

Además de formar los núcleos sensitivos de relevo, otras células de la placa alar emigran hacia abajo hasta situarse ventrolateralmente en relación con la placa basal, donde forman una parte del *complejo del núcleo olivar* (fig. 15-14, *B, C*).

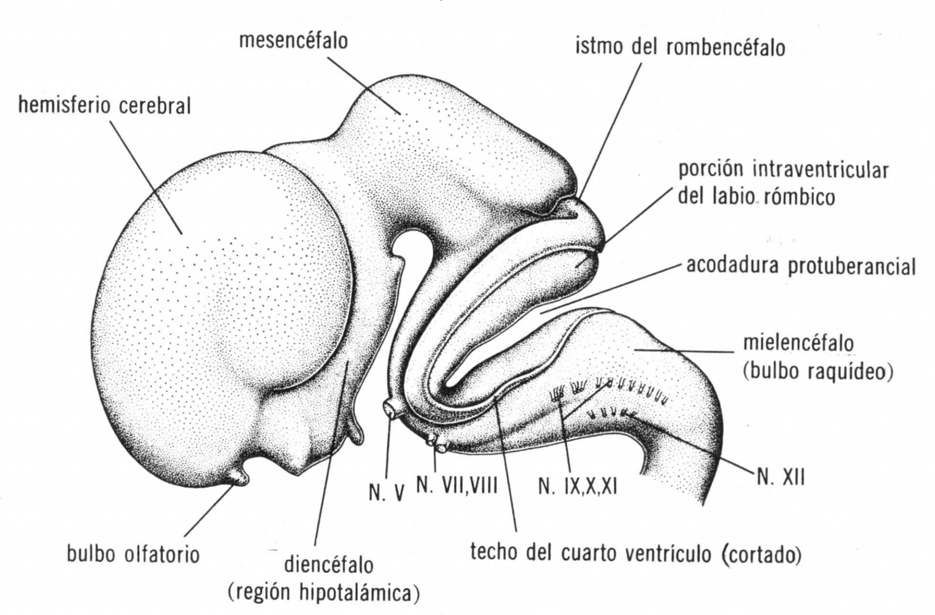


Fig. 15-15. *Vista lateral de las vesículas laterales de un embrión de ocho semanas (longitud coronilla a rabadilla, 27 mm, aproximadamente). (Según Hochstetter.) Se ha quitado la lámina del techo del rombencéfalo para observar la porción intraventricular del labio rómbico. Adviértase el origen de los pares craneales.*

Placa del techo, plexo coroideo y agujeros de Luschka y Magendie

La placa del techo del mielencéfalo consiste en una capa de células ependimarias, que en etapa ulterior es cubierta por mesénquima vascularizado, la *piamadre,* y el conjunto se llama *tela coroidea;* por proliferación activa del mesénquima vascularizado, la tela coroidea forma cierto número de invaginaciones saculares que sobresalen en la cavidad ventricular subyacente en la región de la acodadura protuberancial (figura 15-19, *B).* Estas invaginaciones a manera de penacho forman el *plexo coroideo,* que elabora el líquido cefalorraquídeo.

En el embrión de cuatro meses de edad, aproximadamente, algunas zonas de la placa del techo del rombencéfalo se tornan muy delgadas, sobresalen hacia afuera y por último desaparecen; las aberturas formadas de esta manera, dos laterales o *agujeros de Luschka* y una media o *agujero de Magendie,* permiten al líquido cefalorraquídeo moverse libremente entre el sistema ventricular dentro del cerebro y el *espacio subaracnoideo* circundante (fig. 15-17, *B).*[1]

Metencéfalo

El metencéfalo proviene de la porción anterior del rombencéfalo y se extiende desde la acodadura póntica hasta el istmo del rombencéfalo (figs. 15-4, 15-5, 15-14 y 15-15). Difiere del mielencéfalo por cuanto se forman dos nuevos componentes especializados; a saber: 1) una porción dorsal, el *cerebelo,* centro de coordinación para la postura y el movimiento, y 2) una porción ventral, *puente* o *protuberancia,* que sirve de paso para fibras nerviosas entre la médula espinal y las cortezas cerebral y cerebelosa.

Placa basal y puente

Aunque las paredes laterales del metencéfalo vuelven a acercarse una a otra, no se modifican sus caracteres morfológicos principales y se identifican con facilidad la placa motora basal y la placa sensitiva alar (fig. 15-16). Al igual que ocurre en el mielencéfalo, cada placa basal posee tres grupos de neuronas motoras; a saber: 1) grupo medial *somático eferente,* que origina el núcleo del *nervio motor ocular externo;* 2) grupo *visceral eferente especial,* que incluye los núcleos de los *nervios trigémino* y *facial,* que se distribuyen en músculos del primero y el segundo arcos branquiales, y 3) grupo *visceral eferente general,* que posee el *núcleo salival superior.* Los cilindroejes de este núcleo emergen por el nervio facial y se distribuyen en las glándulas submaxilar y sublingual, y también en las glándulas lagrimales y nasales.

La capa marginal de las placas basales del metencéfalo se expande mucho al actuar como vía de paso para fibras nerviosas que conectan la corteza cerebral y la cerebelosa con la médula espinal; en consecuencia, esta parte del metencéfalo se llama *puente* o *protuberancia.* Además de fibras nerviosas, el puente posee los *núcleos del puente,* que se originan en las placas alares del metencéfalo y el mielencéfalo (fig. 15-16). Los cilindroejes de estos núcleos cursan hacia el cerebelo y originan los *pedúnculos cerebelosos medios.*

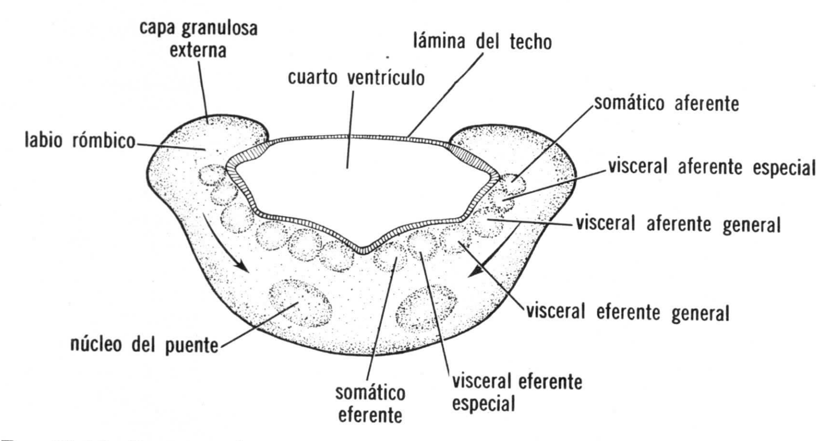


FIG. 15-16. *Esquema de un corte transversal por la porción caudal del metencéfalo. Adviértase la diferenciación de las diversas zonas nucleares motoras y sensitivas en las placas basal y alar, respectivamente. Obsérvese la posición de los labios rómbicos, que sobresalen parcialmente en la cavidad del cuarto ventrículo, y en parte sobresalen por arriba de la inserción de la placa del techo.*

Placa alar y labio rómbico

El desarrollo de las placas alares del metencéfalo es bastante complicado. La porción ventromedial de la placa posee tres grupos de núcleos sensitivos; a saber: 1) grupo lateral *somático aferente,* que contiene las neuronas de la *porción protuberancial del nervio trigémino* y pequeña parte del *complejo vestibulococlear;* 2) grupo *visceral aferente especial,* representado por la porción craneal del *núcleo del fascículo solitario,* y 3) grupo *visceral aferente general,* representado por la porción más craneal del *núcleo sensitivo dorsal del vago* (fig. 15-16).

Las porciones dorsolaterales de las placas alares se encorvan hacia la línea media y forman los *labios rómbicos* (figs. 15-15, 15-16 y 15-17). Estos labios, que sobresalen en parte en el interior del cuarto ventrículo y en parte sobre la inserción de la placa del techo (porción extraventricular), originan el cerebelo (fig. 15-17).

Cerebelo

En la porción caudal del metencéfalo, los labios rómbicos están ampliamente separados, pero inmediatamente por debajo del mesencéfalo se acercan entre sí en la línea media (fig. 15-14, *A*). A causa de que se profundiza ulteriormente la acodadura protuberancial, los labios rómbicos experimentan compresión en dirección cefalocaudal y forman la *placa cerebelosa* (fig. 15-17, *A, B*). En el embrión de 12 semanas, en esta placa se advierte una pequeña porción en la línea media, el *vermis,* y dos porciones laterales, los *hemisferios.* Una cisura transversal pronto forma la separación entre el *nódulo* y el vermis, y entre el *flóculo* lateral y los hemisferios (fig. 15-17, *B*). Este *lóbulo floculonodular* es, desde el punto de vista filogenético, la parte más primitiva del cerebelo y conserva conexiones con el sistema vestibular.[2, 3] En etapa ulterior, aparecen muchas otras cisuras transversales que dan al cerebelo el aspecto característico que tiene en el adulto (fig. 15-18).[4] En periodo

incipiente, la *placa cerebelosa* consiste en capas neuroepitelial, del manto y marginal (fig. 15-18, *A*). Al continuar el desarrollo, los neuroblastos formados por el neuroepitelio emigran a través de la capa marginal hasta la superficie del cerebelo y forman la *capa granulosa externa*.[5-8] Las células que la forman, a diferencia de los neuroblastos en otros sitios del sistema nervioso central, conservan la capacidad de dividirse y forman una zona de proliferación en la superficie del cerebelo; las células producidas en la capa granulosa externa emigran hacia adentro y se convierten en las neuronas de la *capa granulosa*. Junto con las *células de Purkinje* y las *neuronas II de Golgi*, forman la corteza definitiva del cerebelo. Otros neuroblastos de la capa del manto, situados más cerca de la superficie ventricular, se convierten por diferenciación en los núcleos cerebelosos profundos (fig. 15-18, *D*).

La mayor parte de la placa original del techo del cuarto ventrículo forma la piamadre en la superficie del cerebelo; las porciones situadas por delante y por detrás del cerebelo se especializan y originan los *velos medulares anterior* y *posterior*, respectivamente (fig. 15-18, *D*).

Mesencéfalo

Placa basal y pedúnculos cerebrales

El mesencéfalo es, morfológicamente, la más primitiva de las vesículas cerebrales (figs. 15-14 y 15-15). En cortes transversales se identifican fácilmente las placas basal y alar, separadas por el surco limitante (figura 15-19, *A*). Cada placa basal posee dos grupos de núcleos motores; a saber: 1) grupo medial *somático eferente*, representado por los nervios *motor ocular común* y *patético*, que corresponden a los miotomas preóticos (músculos extrínsecos del ojo), y 2) grupo *visceral eferente general*, más pequeño, representado por el *núcleo de Edinger-Westphal*, que inerva el *esfínter pupilar* (fig. 15-19, *B*).

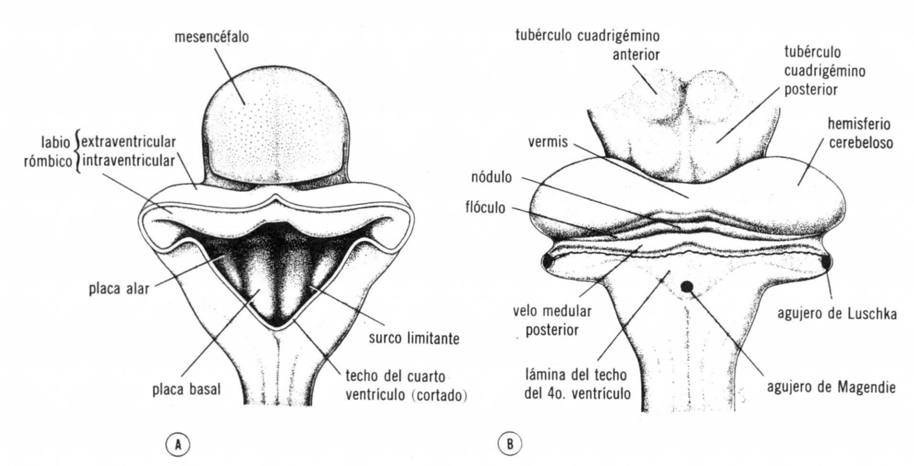


FIG. 15-17. A, *Vista dorsal del mesencéfalo y el rombencéfalo de un embrión de ocho semanas. Se ha quitado el techo del cuarto ventrículo, lo cual permite observar el suelo de esta cavidad. (Según Hochstetter.)* B, *La misma vista en un embrión de cuatro meses; obsérvense la línea de invaginación del plexo coroideo y los dos orificios laterales y el mediano en el techo del cuarto ventrículo.*

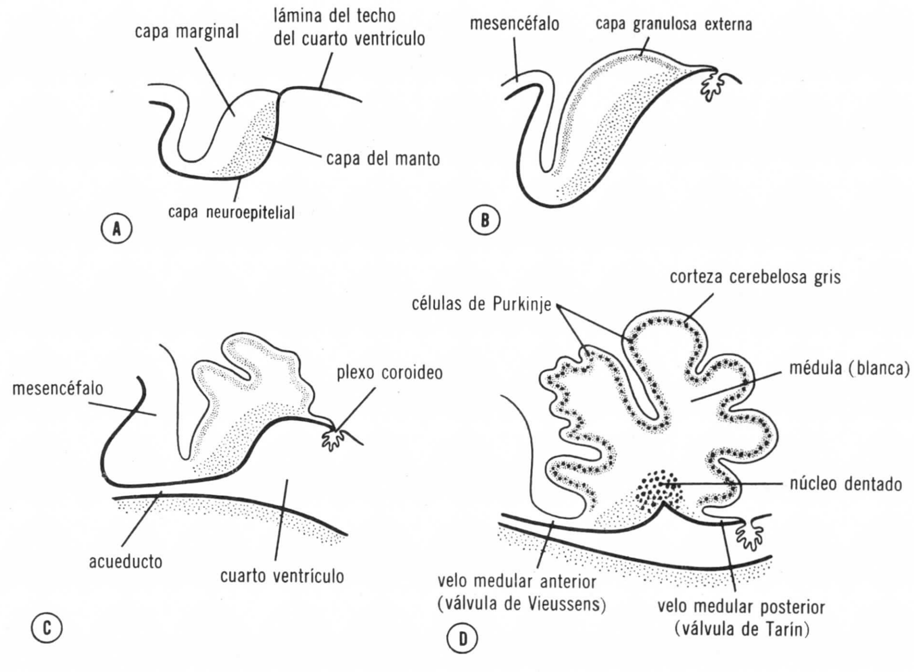


Fig. 15-18. *Cortes sagitales por el techo del metencéfalo, en los cuales se observa el desarrollo del cerebelo.* A, *A las ocho semanas (30 mm, aproximadamente).* B, *A las 12 semanas (70 mm).* C, *Trece semanas.* D, *Quince semanas. (Según Keibel y Mall, modificado.) Adviértase la formación de la capa granulosa externa sobre la superficie externa de la placa cerebelosa* (B y C). *En periodos ulteriores, las células de la capa granulosa externa emigran hacia el interior para mezclarse con las células de Purkinje y así forman la corteza definitiva del cerebelo. El núcleo dentado es uno de los cerebelosos profundos.*

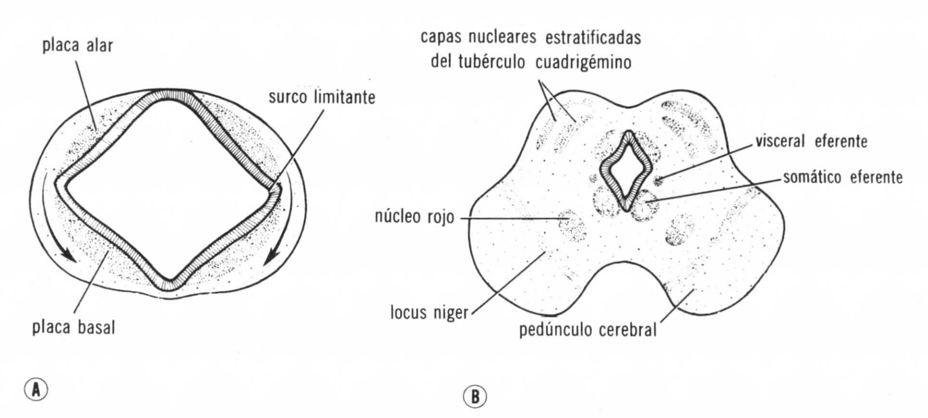


Fig. 15-19. *Esquema que representa la posición y la diferenciación de las placas basal y alar en el mesencéfalo en dos etapas de desarrollo. Las flechas en la figura* A *indican el camino de emigración de las células de la placa alar para formar el núcleo rojo y el locus niger. Adviértanse los diversos núcleos motores en la placa basal.*

La capa marginal de cada placa basal crece mucho y forma el pie de los *pedúnculos cerebrales.* Los pedúnculos son vía de paso para fibras nerviosas que descienden de la corteza cerebral a los centros inferiores del puente y la médula espinal. En el adulto, estas fibras forman los *fascículos corticospinal, corticobulbar y corticopontino* o *corticoprotuberancial.*

Placa alar y tubérculos cuadrigéminos

En etapa inicial, las placas alares del mesencéfalo se presentan en forma de dos elevaciones longitudinales separadas por una depresión mediana poco profunda (fig. 15-17, *A).* Al continuar el desarrollo, aparece un surco transversal que divide a cada elevación longitudinal en *tubérculos cuadrigéminos anterior* (superior) y *posterior* (inferior) (figura 15-17, *B).* Los núcleos del tubérculo cuadrigémino posterior funcionan como estaciones sinápticas de relevo para reflejos auditivos; los núcleos del tubérculo cuadrigémino anterior funcionan como centros de correlación y de reflejos de impulsos visuales.

Los tubérculos cuadrigéminos se forman por oleadas de neuroblastos producidas por las células neuroepiteliales y que emigran hacia la zona marginal suprayacente, en la cual se disponen en capas estratificadas (fig. 15-19, *B).* Algunos investigadores consideran que, además de formar los tubérculos cuadrigéminos, las células de la placa alar dan origen al *núcleo rojo* y al *locus niger.* Sin embargo, otros consideran que estos núcleos provienen de diferenciación in situ.[9]

Diencéfalo

Placa del techo y epífisis

Esta parte del cerebro se desarrolla a partir de la porción mediana del prosencéfalo (figs. 15-5 y 15-15) y se considera que consiste en placa del techo y dos placas alares, pero que no presenta placa del suelo ni placas basales.[10] Hacia atrás, está limitada por un plano que pasa detrás de la glándula pineal y los tubérculos mamilares, y el límite posterior está formado por un plano que pasa inmediatamente por delante del quiasma óptico y que rodea al *agujero de Monro* (fig. 15-20, *A).* Se considera que la lámina terminal es parte del telencéfalo.

La placa del techo del diencéfalo consiste en una capa de células ependimarias revestidas de mesénquima vascularizado, que al combinarse originan ulteriormente el *plexo coroideo del ventrículo medio* (figura 15-25). La porción más caudal de la placa del techo no participa en la formación del plexo coroideo, sino se convierte en la *glándula pineal* o *epífisis.* La primera manifestación de esta estructura es un engrosamiento en la línea media, pero para la séptima semana comienza a evaginarse (figs. 15-21 y 15-23). Por último, se convierte en órgano macizo situado en el techo del mesencéfalo (fig. 15-25). Se han propuestos muchas teorías acerca de su función, pero ninguna de ellas es adecuada.[11, 12] En el adulto, a menudo se deposita calcio en la glándula pineal, y las opacidades que origina son dato anatómico útil en las radiografías craneales.

En ocasiones, la lámina del techo del diencéfalo produce otra evaginación cerca del agujero interventricular, llamada *paráfisis.*[13] Este ór-

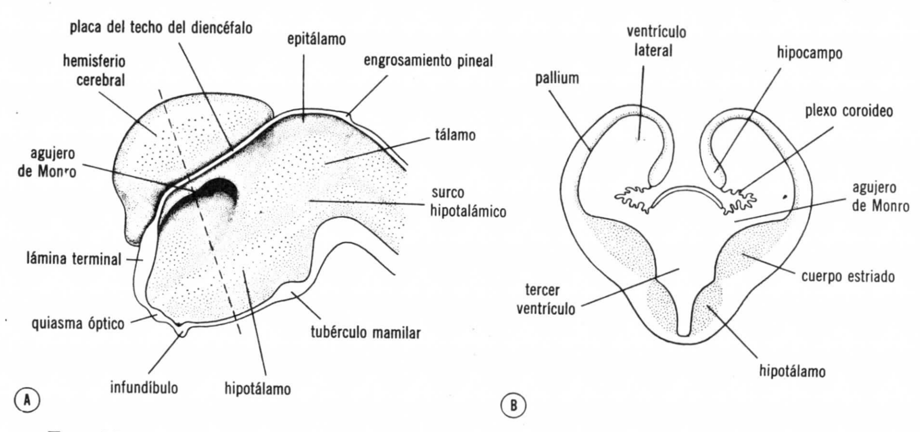


FIG. 15-20. A, *Cara interna de la mitad derecha del prosencéfalo en un embrión de siete semanas. (Según Hochstetter, modificado.)* B, *Corte transversal por el prosencéfalo a nivel de la línea de guiones observada en la figura* A. *El cuerpo estriado sobresale en el suelo del ventrículo lateral y en el agujero de Monro.*

gano en ocasiones persiste en la vida posnatal y puede producir pequeños quistes.[14]

Además de formar el plexo coroideo y la epífisis, se considera que la lámina del techo origina el *epitálamo,* grupo de núcleos situado a cada lado de la línea media cerca de la glándula pineal (fig. 15-20, *A*). No se ha dilucidado si esta hipótesis es exacta o si el epitálamo proviene de la placa alar. En etapa incipiente del desarrollo, la región epitalámica es bastante extensa, pero después presenta regresión y se torna pequeña; en ella están los *ganglios de la habénula;* estos ganglios forman un enlace en la vía de conducción olfatoria y están unidos entre sí a través de la línea media por un grupo de fibras nerviosas que, en conjunto, se llaman *comisura interhabenular,* situada inmediatamente por delante del pedículo pineal (figs. 15-23 y 15-25). En dirección caudal de este pedículo aparece otra comisura, llamada *comisura posterior,* que conecta dos áreas nucleares situadas a cada lado de la línea media.

Tálamo e hipotálamo

Las placas alares forman las paredes laterales y el suelo del diencéfalo. En el lado orientado hacia el interior se advierte un surco longitudinal patente que divide a la placa alar en porciones dorsal y ventral, el *tálamo* y el *hipotálamo,* respectivamente (figs. 15-20, 15-21 y 15-23). Aunque el *surco hipotalámico de Monro* se ha comparado al surco limitante, tiene carácter por completo distinto, pues no forma la línea divisoria entre zonas sensitiva y motora.

A consecuencia de la actividad intensa de proliferación, el tálamo gradualmente sobresale en la cavidad del diencéfalo; a menudo la expansión es muy grande y se fusionan en la línea media las regiones talámicas derecha e izquierda, lo cual forma la *masa intermedia* o *conexiones intertalámicas.* Las áreas nucleares del tálamo forman, por último, dos grupos nucleares patentes; a saber: el *grupo talámico dorsal,* importante para la recepción y la transmisión de impulsos visuales y auditivos, y el *grupo talámico ventral,* que actúa principalmente como estación de paso y relevo.

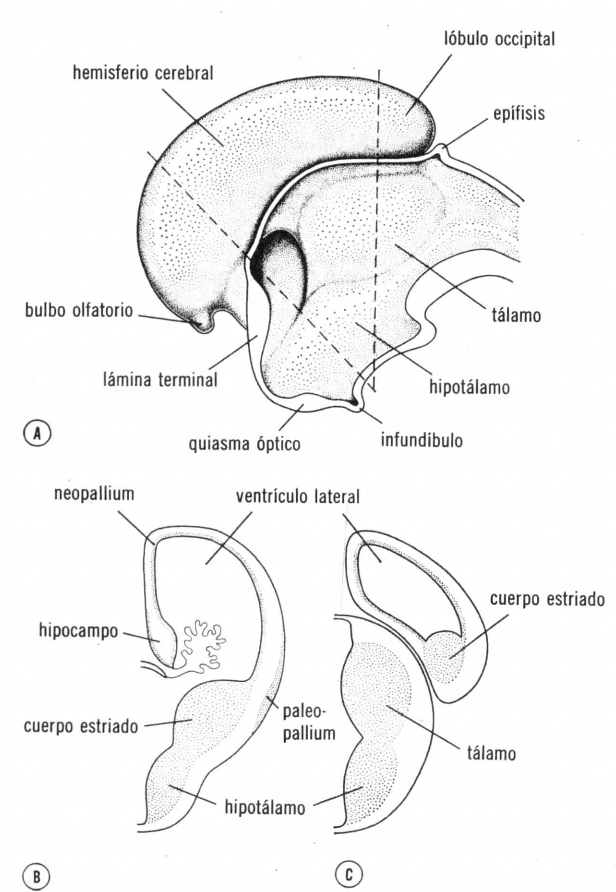


FIG. 15-21. A, *Superficie interna de la mitad derecha del telencéfalo y el diencéfalo en un embrión de ocho semanas. (Según Hochstetter, con modificaciones.)* B y C, *Esquemas de cortes transversales por la mitad derecha del telencéfalo y diencéfalo a nivel de las líneas de guiones que se muestran en la figura* A.

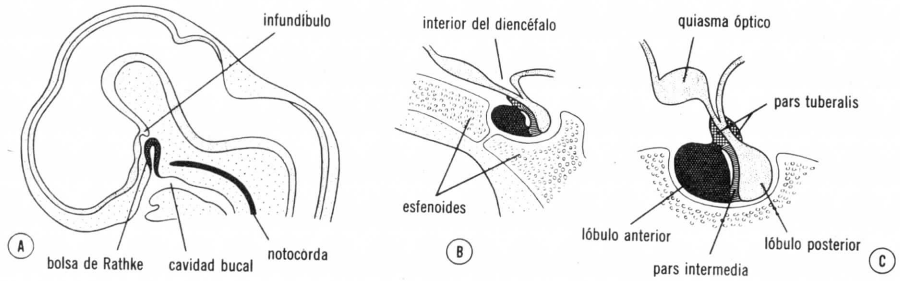


FIG. 15-22. A, *Corte sagital de la porción cefálica de un embrión de seis semanas; obsérvense la bolsa de Rathke en forma de evaginación dorsal de la cavidad bucal y el infundíbulo que se presenta como engrosamiento del suelo del diencéfalo.* B y C, *Cortes sagitales que pasan por la hipófisis en desarrollo en la decimaprimera y la decimosexta semanas de desarrollo. Adviértase la formación de la pars tuberalis que rodea al tallo de la pars nervosa.*

El hipotálamo, que forma la porción inferior de la placa alar, se diferencia de manera análoga en varios grupos de núcleos; sin embargo, estos núcleos sirven como centros de regulación de funciones viscerales de la índole de sueño, digestión, temperatura corporal y conducta emocional. Uno de estos grupos, el *tubérculo mamilar,* se torna notable y forma una eminencia redondeada en la superficie ventral del hipotálamo a cada lado de la línea media (figs. 15-20, *A* y 15-23, *A*).

Hipófisis

La hipófisis se desarrolla de dos partes por completo distintas; a saber: 1) evaginación ectodérmica del estomodeo inmediatamente por delante de la membrana bucofaríngea llamada *bolsa de Rathke,* y 2) prolongación descendente del diencéfalo, el *infundíbulo* (fig. 15-22, *A*).

En el embrión de tres semanas de edad, aproximadamente, la bolsa de Rathke se presenta como evaginación del estomodeo, y ulteriormente crece en dirección dorsal hacia el infundíbulo. Para el final del segundo mes pierde la conexión con la cavidad bucal y en estas circunstancias está muy cerca del infundíbulo. De cuando en cuando, persiste una pequeña porción de esta bolsa en la pared de la faringe *(hipófisis faríngea)*.[15]

Al continuar el desarrollo, las células de la pared anterior de la bolsa de Rathke aumentan rápidamente de número y forman el *lóbulo anterior de la hipófisis* o *adenohipófisis* (fig. 15-22, *B*). En etapa ulterior, una pequeña prolongación de este lóbulo, la *pars tuberalis,* o *parte tuberal,* crece a lo largo del infundíbulo y por último lo rodea (figura 15-22, *C*). La pared posterior de la bolsa de Rathke se convierte en la *pars intermedia,* que en el ser humano parece tener poca importancia. En el adulto se ha obliterado la cavidad de la bolsa, aunque en ocasiones queda una hendidura estrecha.

El infundíbulo origina el *pedículo* o *tallo* y la *pars nervosa* o *lóbulo posterior de la hipófisis,* también llamado *neurohipófisis* (fig. 15-22, *C*). Consiste en células de neuroglia que ulteriormente se convierten por diferenciación en los llamados *pituicitos.*[16] Además, incluye cierto número de fibras nerviosas que provienen de la región hipotalámica del diencéfalo y llegan a la glándula.

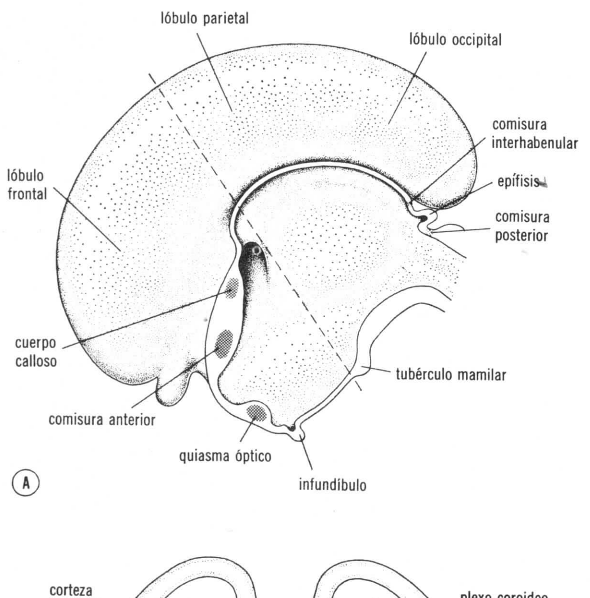
Cuando en fetos de mamíferos se extirpa la hipófisis, se trastornan la diferenciación del tiroides y el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, no se ha descrito retardo del crecimiento.

Telencéfalo

El telencéfalo, la vesícula cerebral más rostral, consiste en dos evaginaciones laterales, los *hemisferios cerebrales,* y una porción mediana, la *lámina terminal* o *supraóptica* (figs. 15-4, 15-5, 15-20 y 15-21). Las cavidades de los hemisferios, los ventrículos laterales, comunican ampliamente con el interior del diencéfalo por virtud de los *agujeros interventriculares de Monro.*

Hemisferios cerebrales

Los hemisferios cerebrales comienzan a desarrollarse a principios de la quinta semana de vida intrauterina, como evaginaciones bilaterales de la pared lateral del prosencéfalo. Al igual que ocurre en otras por-



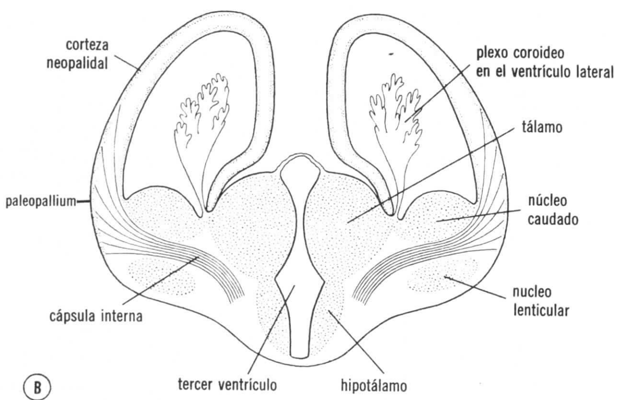


FIG. 15-23. A, *Cara interna de la mitad derecha de telencéfalo y diencéfalo en un embrión de 10 semanas. (Según Hochstetter, modificado.)* B, *Esquema de un corte transversal por el hemisferio y el diencéfalo, a nivel de la línea de guiones que se muestra en la figura* A.

ciones del sistema encefálico, la proliferación celular ocurre principalmente en la capa neuroepitelial y se producen abundantes neuroblastos para la capa del manto. Hacia la mitad del segundo mes, la capa del manto en la porción basal de los hemisferios (esto es, la parte inicialmente formada por la prolongación hacia adelante del tálamo) (figura 15-20, *A)* comienza a aumentar de volumen; en consecuencia, sobresale en el interior del ventrículo lateral y también en el suelo del agujero interventricular de Monro (figs. 15-20, *B* y 15-21, *A, B).* En corte transversal, esta región de crecimiento rápido tiene aspecto estriado y, en consecuencia, se llama *cuerpo estriado.*

El resto de la pared del hemisferio sigue pasajeramente delgado y se llama *pallium,* primordio de la *corteza cerebral* (fig. 15-20, *B).* En la región donde la pared del hemisferio está unida al techo del dien-

céfalo, no se producen neuroblastos y la zona tiene poco grosor (figura 15-20, *B*); en este sitio, la pared del hemisferio consiste en una capa de células ependimarias cubiertas de mesénquima vascularizado; estas dos formaciones constituyen el *plexo coroideo;* su situación en la superficie medial del hemisferio resulta de crecimiento desproporcionado de varias partes del mismo. El plexo coroideo debía haber formado el techo del hemisferio, pero sobresale en el ventrículo lateral siguiendo una línea llamada cisura coroidea o línea de invaginación del plexo coroideo (figs. 15-20, *B,* 15-21, *B* y 15-23, *B*). Inmediatamente por arriba de la cisura coroidea la pared del pallium está engrosada, lo cual forma el *hipocampo* (figs. 15-20, *B* y 15-21, *B*). Esta estructura, que tiene función olfatoria, sobresale en el ventrículo lateral.

Al crecer los hemisferios, gradualmente cubren la porción lateral de diencéfalo, mesencéfalo y porción cefálica de metencéfalo (figs. 15-20 a 15-25). El cuerpo estriado, que forma parte de la pared del hemisferio, también se expande hacia atrás y forma un pliegue longitudinal en el suelo del ventrículo lateral (fig. 15-23, *B*); durante el crecimiento, el cuerpo estriado se divide en dos partes; a saber: 1) porción dorsomedial, que forma el *núcleo caudado,* y 2) porción ventrolateral, que se convierte en *núcleo lenticular* (fig. 15-23, *B*). Esta división se efectúa por virtud de un número creciente de cilindroejes que van a la corteza del hemisferio y que vienen de la misma y se abren paso por la masa nuclear del cuerpo estriado. El fascículo fibroso formado de esta manera se llama *cápsula interna* (fig. 15-23, *B*).[17] El núcleo lenticular ulteriormente se divide en porción lateral, el *putamen,* y porción medial que tiñe débilmente, el *globus pallidus.*

A causa de expansión posterior del hemisferio, la superficie interna o medial se acerca a la superficie lateral del diencéfalo (fig. 15-21, *C*). En etapa ulterior, cuando la pared medial del hemisferio y la pared lateral del diencéfalo experimentan fusión, quedan en íntimo contacto el núcleo caudado y el tálamo, en tanto que las fibras nerviosas que

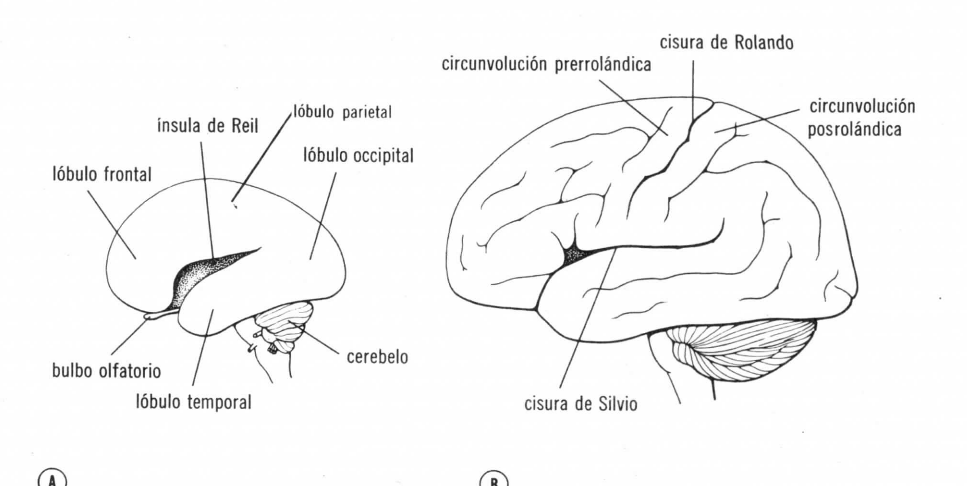


FIG. 15-24. *Esquemas del desarrollo de las circunvoluciones y las cisuras en la cara externa del hemisferio cerebral.* A, *A los siete meses.* B, *A los nueve meses. (Según Hochstetter, modificado.)*

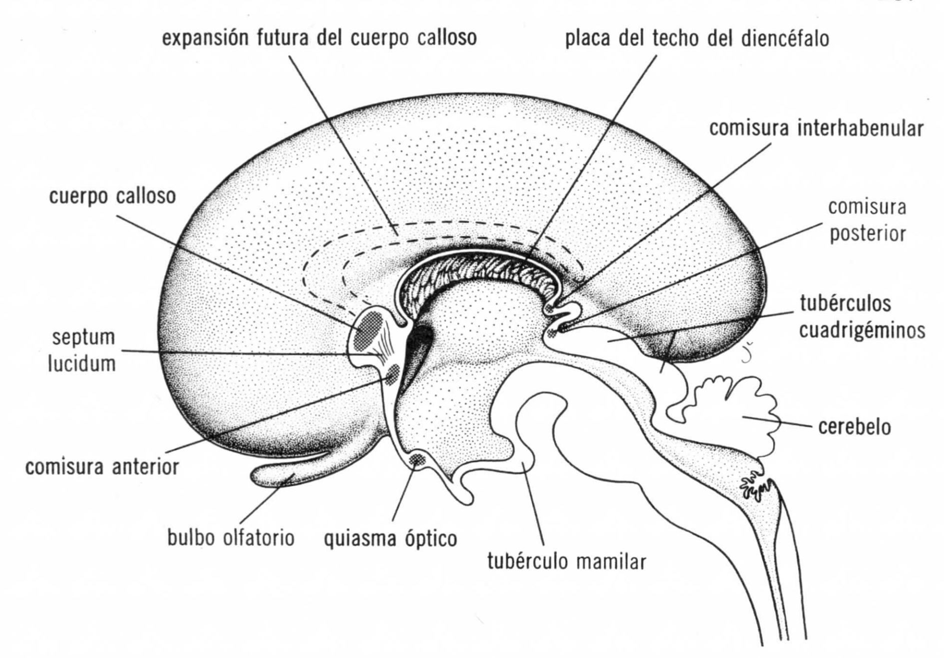


FIG. 15-25. *Cara interna de la mitad derecha del encéfalo en un embrión de cuatro meses, donde se observan las comisuras. La línea de guiones indica la expansión ulterior del cuerpo calloso. No se muestra la comisura del hipocampo. (Según Hochstetter, modificado.)*

descienden de la corteza del hemisferio pasan por el plano de fusión para dirigirse a los pedúnculos del mesencéfalo (fig. 15-23, *B*).[18]

El crecimiento ininterrumpido de los hemisferios cerebrales en direcciones anterior, posterior e inferior origina la formación de los lóbulos frontal, temporal y occipital. Sin embargo, como la región suprayacente al cuerpo estriado crece con mayor lentitud, la zona situada entre los lóbulos frontal y temporal se hunde y recibe el nombre de *ínsula de Reil* (fig. 15-24, *A*). Esta región ulteriormente es cubierta por los lóbulos adyacentes, y en el neonato está oculta casi por completo. En la parte final de la vida fetal, la superficie de los hemisferios cerebrales crece con gran rapidez, de manera que presenta muchas circunvoluciones separadas por cisuras y surcos (fig. 15-24, *B*).

Desarrollo de la corteza

La corteza cerebral se desarrolla a partir del pallium y puede dividirse en dos regiones; a saber: 1) *paleopallium* o *arquipallium,* zona situada inmediatamente por fuera del cuerpo estriado, y 2) *neopallium,* que ocupa el resto de la superficie del hemisferio entre el hipocampo y el paleopallium (figs. 15-21, *B* y 15-23, *B*).

El paleopallium aparece en la séptima semana de vida intrauterina, y proviene de conglomeración de células que emigran de la capa estriada del manto hacia la zona marginal. En este sitio, las células forman una capa nuclear delgada cerca de la superficie, que actúa como estación de relevo para impulsos olfatorios.

Poco después de aparecer el paleopallium, las células de la capa del manto del neopallium también comienzan a emigrar hacia la zona marginal, donde producen una capa cortical superficial (fig. 15-23, *B*). En el neonato, esta capa tiene aspecto estratificado a causa de oleadas sucesivas de células que provienen de la capa del manto y de diferenciación de las células de la corteza misma.[19] Distintas áreas de la corteza adquieren tipos celulares específicos; por ejemplo: la corteza motora posee abundantes *células piramidales,* y las áreas sensitivas se caracterizan por *células granulosas.*

Comisuras

En el adulto, el hemisferio derecho y el izquierdo están conectados por varios haces de fibras, las *comisuras,* que atraviesan la línea media; el más importante de estos haces de fibras aprovecha la *lámina terminal,* la porción media del telencéfalo que se extiende desde la placa del techo del diencéfalo hasta el quiasma óptico (figs. 15-20 y 15-25). El primero de los fascículos que aparece es la *comisura anterior;* se aprecia para el tercer mes de la vida intrauterina y consiste en fibras que conectan el bulbo olfatorio y el área cerebral relacionada de un hemisferio con las mismas formaciones del lado opuesto (figs. 15-23 y 15-25).

La segunda comisura que aparece es la *comisura del hipocampo* o *del trígono;* las fibras nacen en el hipocampo y convergen en la lámina terminal cerca de la placa del techo del diencéfalo; desde este sitio continúan y forman un sistema arqueado inmediatamente por fuera de la cisura coroidea, hasta llegar al tubérculo mamilar y el hipotálamo. Por efecto del gran crecimiento del cuerpo calloso, que aparece poco después, la comisura del hipocampo experimenta regresión importante.

La comisura más importante es el *cuerpo calloso;* aparece hacia la décima semana de desarrollo y comunica las áreas no olfatorias de la corteza cerebral derecha con las de la izquierda. En etapa inicial, forma un fascículo pequeño en la lámina terminal, inmediatamente rostral a la comisura del hipocampo. Sin embargo, por virtud de la expansión continua del neopallium, rápidamente se extiende hacia adelante y después hacia atrás, y se dispone a manera de arco sobre el delgado techo del diencéfalo (fig. 15-25).

El crecimiento del cuerpo calloso hacia adelante tira de la zona de la lámina terminal alejándola de la comisura del hipocampo, y la lámina terminal se torna muy delgada y se llama *septum lucidum.* A menudo el septum posee una pequeña cavidad que no guarda relación con los ventrículos cerebrales. Se considera que la estructura bilaminar del septum consiste en las paredes en aposición de los dos hemisferios por delante de la lámina terminal.

Además de las tres comisuras mencionadas que se desarrollan en la lámina terminal, aparecen otras tres. Dos de ellas, la *comisura posterior* y la *interhabenular,* se presentan inmediatamente por delante y abajo del pedículo de la glándula pineal. La tercera, el *quiasma óptico,* aparece en la pared rostral del diencéfalo y posee fibras de las mitades internas de las retinas, que cruzan la línea media al dirigirse hacia el cuerpo geniculado externo y al tubérculo cuadrigémino anterior.

Malformaciones congénitas

Meningocele, meningoencefalocele y meningohidroencefalocele

La causa principal de estas malformaciones es defecto de osificación de los huesos del cráneo. Participa más a menudo la porción escamosa del occipital, que puede faltar en parte o por completo; el orificio formado de esta manera a menudo confluye con el agujero occipital; si el orificio del hueso occipital es pequeño, sólo sobresalen por el mismo las meninges *(meningocele)*; sin embargo, en el defecto extenso, el saco meníngeo puede contener partes del cerebro, incluso del ventrículo (figura 15-26); estas dos malformaciones se llaman *meningoencefalocele* y *meningohidroencefalocele*, respectivamente.[20]

Anencefalia

La anencefalia se caracteriza por falta de fusión de la porción cefálica del tubo neural; al nacer, el cerebro está representado por una masa de tejido degenerado expuesta en la superficie del cuerpo. El defecto casi siempre se continúa con médula espinal no fusionada en la región cervical; falta la bóveda del cráneo, lo que da a la cabeza aspecto característico: los ojos sobresalen, falta el cuello y las superficies de cara y tórax forman un plano continuo. El feto carece de mecanismo que regule la deglución, por lo cual los dos últimos meses del embarazo se caracterizan por *hidramnios*. La anomalía se identifica fácilmente por radiografía del feto, pues falta la bóveda craneal.

Hidrocefalia

La hidrocefalia se caracteriza por acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular o, en el caso de hidrocefalia externa, entre el cerebro y la duramadre. En la mayor parte de los casos, se considera que la hidrocefalia del neonato depende de obstrucción del acueducto de Silvio, lo cual impide que el líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales y el medio pase al cuarto ventrículo

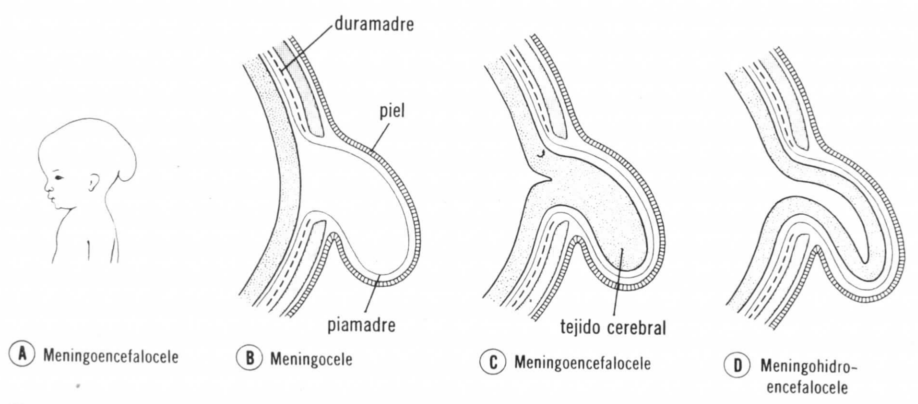


FIG. 15-26. *Esquemas de algunas variantes de herniación cerebral causada por defectos de osificación del cráneo.*

y desde éste al espacio subaracnoideo.[21] La malformación a menudo se acompaña de ensanchamiento de las suturas craneales, y los huesos mismos se adelgazan poco a poco; en casos graves el cráneo puede tener el triple del volumen normal.

Es patente que las anomalías mencionadas son las más graves que se observan y suelen ser incompatibles con la vida. Sin embargo, puede haber muchos otros defectos del sistema nervioso central sin grandes manifestaciones externas. Por ejemplo: puede haber falta completa del cuerpo calloso sin que se trastorne en gran medida la función. De manera análoga, la agenesia parcial o completa del cerebelo quizá se manifieste únicamente por pequeño trastorno de la coordinación. Por otra parte, en casos de idiotez o imbecilidad grave las anomalías morfológicas del cerebro pueden ser casi insignificantes.

Factores ambientales y cromosómicos

Para precisar el carácter teratógeno de un factor ambiental, debe comprobarse que la exposición prenatal al agente lesivo es más frecuente en los niños malformados que en los normales. Por este motivo, hasta hoy se han identificado pocos factores teratógenos ambientales para el ser humano.

Está comprobado que la infección fetal por *Toxoplasma gondii* puede motivar anomalías del sistema nervioso central; el niño puede sufrir calcificación cerebral, retardo mental, hidrocefalia o microcefalia.[22] De manera anóloga, la radiación en etapa incipiente del desarrollo puede causar microcefalia.[23-25] Se necesitan más datos para precisar si las virosis que afectan al feto en el primer trimestre del desarrollo causan anomalías cerebrales. Algunos autores consideran que la infección materna por virus de influenza asiática en etapa temprana de la gestación a menudo produce anencefalia, pero que el peligro es bajo;[26, 27] sin embargo, otros no han advertido aumento importante de la frecuencia de malformaciones después de influenza materna.[28, 29] Aunque el virus de la rubéola puede causar anomalías cardiacas, oculares y del oído, sólo se han observado de manera esporádica anomalías del sistema nervioso central.[30]

El descubrimiento de que las anomalías cromosómicas pueden causar malformaciones congénitas tuvo repercusiones importantes en lo que se refiere al retardo mental. La primera comprobación de que un defecto humano podía depender de desequilibrio cromosómico fue descubrir que los niños con mongolismo tenían 47 cromosomas, pues el cromosoma número 21 estaba representado tres veces en lugar de dos (trisomía).[31, 32] De manera análoga, se descubrieron 47 cromosomas en pacientes de síndrome de Klinefelter, y el adicional era cromosoma X; corresponden a este síndrome 1 por 100, aproximadamente, de los niños con retardo mental.[33] Además del síndrome de Klinefelter, en fecha reciente se descubrió que muchas anomalías de los cromosomas sexuales se acompañan de retardo mental.[34] Asimismo, muchos defectos metabólicos congénitos descubiertos en fecha reciente, de la índole de fenilcetonuria, causan retardo mental o se acompañan del mismo.

Se sabe poco acerca de la etiología de malformaciones del sistema nervioso central en el ser humano; sin embargo, en los años últimos se han descubierto muchos teratógenos ambientales que causan malformaciones del sistema nervioso central en descendientes de animales de laboratorio. Han producido anencefalia, hidrocefalia, espina bífida, crá-

neo bífido, exencefalia, meningocele, microcefalia y defectos cerebelosos, diversos factores teratógenos; por ejemplo: carencia de vitamina A, riboflavina, ácido fólico, ácido pantoténico, nicotinamida y vitamina E; ayuno materno; hipervitaminosis A; azul de trípano; hipoxia; administración de rayos X, y tratamiento con anticuerpos.[35-49] En el embrión de pollo se han causado diversas anomalías del tubo neural valiéndose de inoculación de virus y tratamiento con anticuerpos.[50-53] Kalter [54] publicó una magnífica revisión de los factores que causan malformaciones congénitas en el sistema nervioso central en animales de laboratorio.

La mayor parte de las malformaciones del sistema nervioso central se han producido al tratar animales preñados en etapa temprana de la gestación; sin embargo, en fecha reciente se descubrió que el exceso de vitamina A administrado a ratonas en periodo avanzado de la preñez también puede causar anomalías de la corteza cerebral;[55] sólo se descubren con el microscopio y consisten en degeneración o diferenciación anormal de los neuroblastos en algunas áreas de la corteza.

Bibliografía

1. WILSON, J. T. On the nature and mode of origin of the foramen of Magendie. J. Anat., **71:** 423, 1937.
2. LARSELL, O. Development of cerebellum in man in relation to its comparative anatomy. J. Comp. Neurol., **87:** 85, 1947.
3. DOW, R. S. The evolution and anatomy of the cerebellum. Biol. Rev., **17:** 170, 1942.
4. JANSEN, J., AND BRODAL, A. Das Kleinhirn. In *Handbuch des Mikroskopischen Anatomie des Menschen.* Springer-Verlag, Berlin, 1958.
5. MIALE, I., AND SIDMAN, R. An autoradiographic study of histogenesis in the mouse cerebellum. Exp. Neurol., **4:** 277, 1961.
6. UZMAN, L. The histogenesis of the mouse cerebellum as studied by tritiated thymidine uptake. J. Comp. Neurol., **114:** 137, 1960.
7. FUJITA, S. Analysis of neuron differentiation in the central nervous system by tritiated thymidine autoradiography. J. Comp. Neurol., **112:** 311, 1964.
8. HANAWAY, J. Formation and differentiation of the external granular layer of the chick cerebellum. J. Comp. Neurol., **131:** 1, 1967.
9. SHANER, R. F. Development of nuclei and tracts of mid-brain. J. Comp. Neurol., **55:** 493, 1932.
10. KINGSBURY, B. F. The fundamental plan of the vertebrate brain. J. Comp. Neurol., **34:** 461, 1922.
11. GLADSTONE, R. J., AND WAKELAY, C. P. G. *The Pineal Organ.* Baillière, Tindall & Cox, Ltd., London, 1940.
12. KITAY, J. L., AND ALTSCHULE, M.D. *The Pineal Gland.* Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1954.
13. ARIENS KAPPERS, J. Development of the human paraphysis. J. Comp. Neurol., **102:** 425, 1955.
14. BULL, J. W. D., AND SUTTON, D. The diagnosis of paraphysial cysts. Brain, **72:** 487, 1949.
15. BOYD, J. D. Observations on the human pharyngeal hypophysis. J. Endocr., **14:** 66, 1956.
16. SHANKLIN, W. M. Differentiation of pituicytes in the human fetus. J. Anat., **74:** 459, 1940.
17. HEWITT, W. The development of the human internal capsule and lentiform nucleus. J. Anat., **95:** 191, 1961.

18. SHARP, J. A. The junctional region of the cerebral hemisphere and the third ventricle in mammalian embryos. J. Anat., **93:** 159, 1959.
19. CONEL, J. L. *Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex.* Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1959.
20. INGRAHAM, F. D., AND SCOTT, H. W. Spina bifida and cranium bifidum. New Engl. J. Med., **229:** 108, 1943.
21. RUSSELL, D. S. *Observations on the Pathology of Hydrocephalus* (Medical Research Council Special Report No. 265). His Majesty's Stationery Office, London, 1949.
22. FELDMAN, H. A. Toxoplasmosis. Pediatrics, **22:** 559, 1958.
23. MURPHY, D. F. Ovarian irradiation and the health of the subsequent child; a review of more than 200 previously unreported pregnancies in women subjected to pelvic irradiation. Surg. Gynec. Obstet., **48:** 766, 1929.
24. PLUMMER, G. Anomalies occurring in children exposed *in utero* to the atomic bomb in Hiroshima. Pediatrics, **10:** 687, 1952.
25. YAMAZAKI, J. N., WRIGHT, S. W., AND WRIGHT, P. M. Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. A. M. A. J. Dis. Child., **87:** 448, 1954.
26. COFFEY, V. P., AND JESSOP, N. J. Rubella and incidence of congenital abnormalities. Irish J. Med. Sci., **397:** 1, 1959.
27. DOLL, R., AND HILL, A. B. Asian influenza in pregnancy and congenital defects. Brit. J. Prev. Soc. Med., **14:** 167, 1960.
28. WALKER, W. M., AND MCKEE, A. P. Asian influenza in pregnancy. Obstet. Gynec. (N. Y.), **13:** 394, 1959.
29. WILSON, M. G., HEINS, H. L., IMAGAWA, D. T., AND ADAMS, J. M. Teratogenic effects of Asian influenza. J. A. M. A., **171:** 638, 1959.
30. ARIENS KAPPERS, J. Les malformations cérébrales consécutives à l'embryopathie rubéoleuse. In *Colloque sur les malformations congénitales de l'encéphalie*, edited by Heyer, Feld, and Gruner. Masson & Cie., Paris, 1959.
31. LEJEUNE, J., GAUTIER, M., AND TURPIN, R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. R. Acad. Sci. (Par.), **248:** 1921, 1959.
32. JACOBS, P. A., BAILIE, A. G., BROWN, W. M. C., AND STRONG, J. A. The somatic chromosomes in mongolism. Lancet, **1:** 710, 1959.
33. MACLEAN, N., *et al.* A survey of sex chromosome abnormalities among 4514 mental defectives. Lancet, **1:** 293, 1962.
34. HARNDEN, D. G., AND JACOBS, P. A. Cytogenetics of abnormal sexual development in man. Brit. Med. Bull., **17:** 206, 1961.
35. KALTER, H., AND WARKANY, J. Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure. Physiol. Rev., **39:** 69, 1959.
36. GIROUD, A. Anencéphalie, encéphalocèles, méningocèles par hypervitaminose A. Arch. Franc. Pediat., **15:** 835, 1958.
37. GIROUD, A., GOUNELLE, H., AND MARTINET, M. Données quantitatives sue le taux de la vitamine A chez le rat lors d'expériences de tératogénèse par hypervitaminose A. Bull. Soc. Chim. Biol., **39:** 331, 1957.
38. GIROUD, A. Méningocèles rachidiennes et fermeture imparfaite du tube médullaire. Arch. Anat. (Strasb.), **44:** 107, 1961.
39. GIROUD, A. Encéphalocèle, méningocèle par hypervitamonose A et considerations cliniques. Rev. Neurol. (Par.), **98:** 181, 1958.
40. WARKANY, J., WILSON, J. G., AND GEIGER, J. Myeloschisis and myelomeningocele produced experimentally in the rat. J. Comp. Neurol., **109:** 35, 1958.
41. RUNNER, M. N., AND MILLER, J. R. Congenital deformity in the mouse as a consequence of fasting. Anat. Rec., **124:** 437, 1956.
42. MILLER, J. R. Clinical and experimental studies on the etiology of skull, vertebra, rib and palate malformations. Ph.D. Thesis, McGill University, 1959.
43. RUSSELL, L. B. X-ray induced developmental abnormalities in the mouse and

their use in the analysis of embryological patterns. II. Abnormalities of the vertebral column and thorax. J. Exp. Zool., **131:** 329, 1956.

44. Hicks, S. P., *et al.* Migrating cells in the developing nervous system studied by their radiosensitivity and tritiated thymidine uptake. Brookhaven Symposia Biol., **14:** 246, 1961.
45. Ingalls, T. H., Avis, F. R., Curley, F. J., and Temin, H. M. Genetic determinants of hypoxia induced congenital anomalies. J. Hered., **44:** 185, 1953.
46. Pinsky, H., and Fraser, F. C. Congenital malformations following a two-hour inactivation of nicotinamide by its analogue, 6-aminonicotinamide in pregnant mice. Brit. Med. J., **2:** 195, 1960.
47. Runner, M. N., and Dagg, C. P. Metabolic mechanisms of teratogenic agents during morphogenesis (symposium on normal and abnormal differentiation and development). Nat. Cancer Inst. Monogr., **2:** 41, 1960.
48. Gluecksohn-Waelsch, S. The effect of maternal immunization against organ tissues on embryonic differentiation in the mouse. J. Embryol. Exp. Morph., **5:** 83, 1957.
49. Brent, R. L., Averich, E., and Drapiewski, V. A. Production of congenital malformations using tissue antibodies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **106:** 523, 1961.
50. Robertson, G. G., Williamson, A. P., and Blattner, R. J. Origin of myeloschisis in chick embryos infected with influenza-A virus. Yale J. Biol. Med., **32:** 449, 1960.
51. Robertson, G. G., Williamson, A. P., and Blattner, R. J. Abnormal formation of neural tube in chick embryos inoculated with influenza-A virus. Anat. Rec., **127:** 479, 1957.
52. Robertson, G. G., Williamson, A. P., and Blattner, R. J. A study of abnormalities in early chick embryos inoculated with Newcastle disease virus. J. Exp. Zool., **129:** 5, 1955.
53. McCallion, D. J., and Langman, J. An immunological study on the effect of brain extract on the developing nervous tissue in the chick embryo. J. Emb. Exp. Morph., **12:** 77, 1964.
54. Kalter, H. *Teratology of the Central Nervous System*. The University of Chicago Press, Chicago, 1968.
55. Langman, J., and Welch, G. W. Excess vitamin A and development of the cerebral cortex. J. Comp. Neurol., **131:** 15, 1967.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

* **SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO:** *cadenas simpáticas; ramos comunicantes blanco y gris*
  Glándulas suprarrenales
* **SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO**
  Cuerpos carotídeos

Desde el punto de vista funcional, el sistema nervioso autónomo o vegetativo puede dividirse en dos partes; a saber: *simpático,* situado en la región toracolumbar, y *parasimpático,* que se presenta en las regiones craneal y sacra.

Sistema nervioso simpático

En la quinta semana de desarrollo, las células que provienen de la cresta neural de la región torácica, llamadas *neuroblastos simpáticos,* emigran a cada lado de la médula espinal hacia la región situada inmediatamente por detrás de la aorta dorsal (fig. 15-27). En este sitio, forman una cadena bilateral de ganglios simpáticos de disposición segmentaria, comunicados entre sí por fibras nerviosas longitudinales. En conjunto, son las *cadenas simpáticas.* Desde su posición inicial en el tórax, los neuroblastos emigran hacia las regiones cervical y lumbosacra, y extienden las cadenas simpáticas en toda su longitud. En etapa inicial, los ganglios tienen disposición segmentaria, la cual ulteriormente se disimula, sobre todo en la región cervical, por fusión de los ganglios.

Algunos neuroblastos simpáticos emigran a la superficie anterior de la aorta y forman los *ganglios preaórticos,* a los cuales pertenecen los *ganglios semilunar* y *mesentéricos,* que se observan en el nacimiento de las ramas aórticas principales. Otras células simpáticas emigran a corazón, pulmón y aparato gastrointestinal, donde originan los *plexos viscerales simpáticos* (fig. 15-27).

Cuando se han formado las cadenas simpáticas, en la columna visceroeferente de los segmentos toracolumbares de la médula espinal se

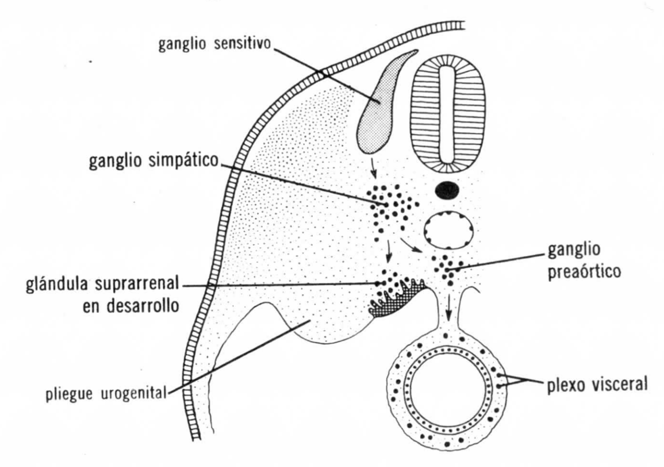


FIG. 15-27. *Esquema de la formación de los ganglios simpáticos; parte de los neuroblastos simpáticos emigra hacia el mesotelio en proliferación para formar la médula de la suprarrenal. (Según Giroud, con modificaciones.)*

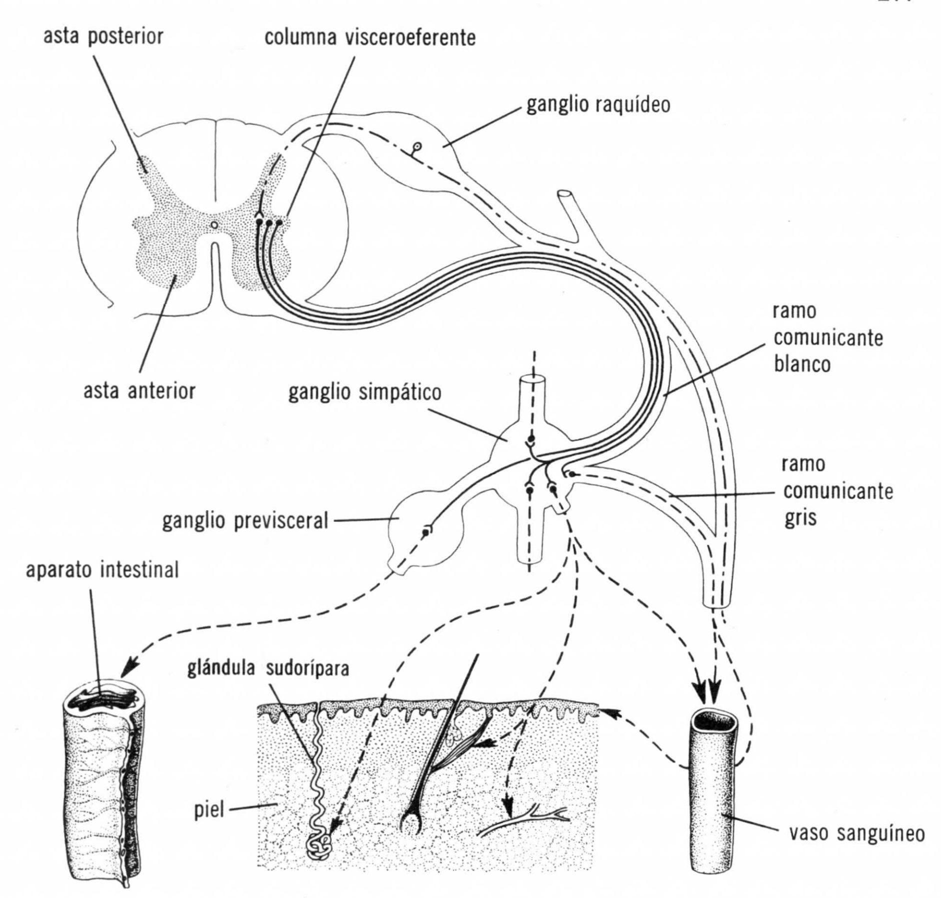


FIG. 15-28. *Relación que guardan las fibras preganglionares y posganglionares del sistema nervioso simpático con los nervios raquídeos. Adviértase el origen de las fibras preganglionares en la columna motora visceroeferente de la médula espinal.*

originan fibras nerviosas que se introducen en los ganglios de las cadenas y forman sinapsis alrededor de los neuroblastos en desarrollo (figura 15-28). Algunas de estas fibras nerviosas se extienden a niveles más altos o más bajos en las cadenas simpáticas o a los *ganglios preaórticos* o *previscerales* antes de experimentar sinapsis; se llaman *fibras preganglionares,* poseen vaina de mielina y estimulan a las células de los ganglios simpáticos. Pasan de los nervios raquídeos a los ganglios simpáticos y forman los llamados *ramos comunicantes blancos.* Dado que la columna visceroeferente abarca únicamente del primer segmento torácico al segundo lumbar de la médula espinal, los ramos blancos se observan sólo entre estos sitios.

Los cilindroejes de las células ganglionares simpáticas se llaman *fibras posganglionares* y carecen de vaina de mielina. Se dirigen a otros niveles de la cadena simpática o llegan a corazón, pulmones y aparato gastrointestinal (fig. 15-28). Otras fibras, llamadas *ramos comunicantes grises,* salen de la cadena simpática y van a los nervios raquídeos, y de

éstos a vasos sanguíneos periféricos, pelo y glándulas sudoríparas. Los ramos comunicantes grises se presentan en todos los niveles de la médula espinal.

Glándula suprarrenal

La glándula suprarrenal deriva de dos componentes; a saber: 1) una porción mesodérmica que forma la *corteza* y 2) una porción ectodérmica que origina la *médula*.

En la quinta semana de desarrollo, las células mesoteliales situadas entre la raíz del mesenterio y la gónada en desarrollo comienzan a proliferar y se introducen en el mesénquima subyacente (fig. 15-27); en este sitio, experimentan diferenciación y se convierten en órganos acidófilos voluminosos que forman la *corteza fetal* o *primitiva* de la suprarrenal (fig. 15-29, *A*). Poco después, una segunda oleada de células que provienen del mesotelio se introduce en el mesénquima y rodea a la masa celular acidófila original; estas células, menores que las de la primera oleada, ulteriormente formarán la *corteza definitiva* de la glándula (fig. 15-29, *A, B*). Después del nacimiento, la corteza fetal experimenta regresión rápida, excepto en la capa más externa, que se convierte por diferenciación en la zona reticular. La estructura característica de adulto de la corteza sólo se alcanza al acercarse la pubertad.

Mientras se está formando la corteza fetal, algunas células que provienen del sistema simpático invaden su cara medial y se disponen en cordones y acúmulos. Estas células, que originan la médula de la glándula suprarrenal, no emiten prolongaciones y se tiñen de color amarillo pálido con sales crómicas, por lo cual se llaman *células cromafines* (figs. 15-27 y 15-29). La coloración probablemente dependa de la adrenalina y la noradrenalina que poseen las células. En la vida intrauterina, las células cromafines están ampliamente esparcidas en el embrión, pero en el adulto el único grupo que persiste está en la médula de las glándulas suprarrenales.

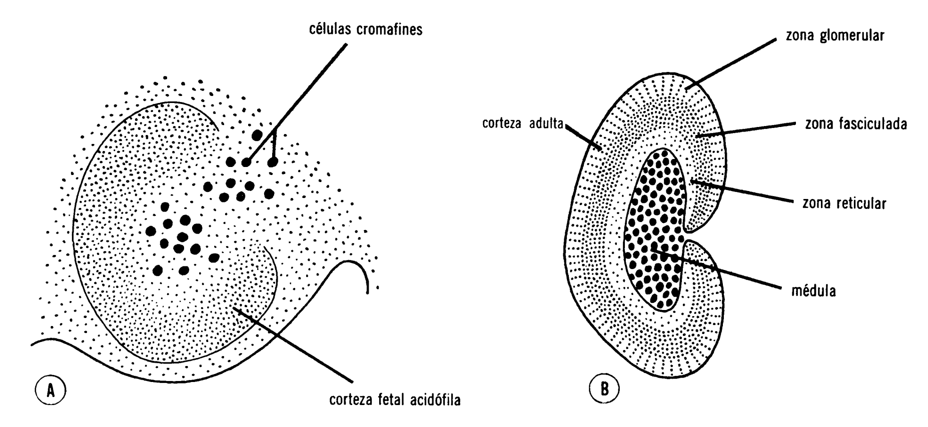


FIG. 15-29. A, *Esquema donde se observan las células cromafines (simpáticas) que se introducen en la corteza fetal de la glándula suprarrenal.* B, *En etapa más avanzada del desarrollo, la corteza definitiva rodea a la médula casi por completo.*

Sistema nervioso parasimpático

Se discute bastante el origen de los ganglios parasimpáticos que se presentan en el trayecto de los nervios motor ocular común, facial, glosofaríngeo y vago. Algunos autores consideran que las células de estos ganglios emigran desde el sistema nervioso central siguiendo las fibras preganglionares de los nervios antes mencionados; en cambio, otros suponen que provienen de neuroblastos originados en los ganglios sensitivos de los pares craneales quinto, séptimo y noveno.

Las fibras posganglionares de los ganglios simpáticos se dirigen a los arcos branquiales y a los plexos cardiaco, pulmonar e intestinal. Se considera que la acción de estas fibras antagoniza a la del sistema nervioso simpático.

Cuerpos carotídeos

Estos cuerpos se forman por una condensación del mesodermo alrededor del origen de las arterias carótidas internas, y reciben ramas del nervio glosofaríngeo. Son invadidos por células de los ganglios autónomos adyacentes, y después se convierten en órganos quimiorreceptores, que actúan como sistema reflejo para regular la presión arterial.

CAPITULO **16**

Ojo

DESARROLLO NORMAL
* CUPULA OPTICA Y VESICULA DEL CRISTALINO
* RETINA, IRIS Y CUERPO CILIAR
* CRISTALINO, COROIDES, ESCLEROTICA Y CORNEA
* NERVIO OPTICO

MALFORMACIONES CONGENITAS
* COLOBOMA DEL IRIS
* MEMBRANA IRIDOPUPILAR PERSISTENTE
* MICROFTALMIA
* ANOFTALMIA
* CICLOPIA
* CATARATA CONGENITA
* DATOS EXPERIMENTALES

Desarrollo normal

Cúpula óptica y vesícula del cristalino

La primera manifestación del ojo en desarrollo aparece en el embrión de 22 días de edad, en forma de dos surcos poco profundos a cada lado del prosencéfalo en invaginación (fig. 16-1, *A*). Al cerrarse el tubo neural, estos surcos producen evaginaciones del prosencéfalo, las *vesículas ópticas,* que están en contacto con el ectodermo de la superficie (fig. 16-1, *B*). En el periodo ulterior de contacto íntimo entre las dos capas celulares, la vesícula óptica probablemente cause en las células del ectodermo superficial los cambios químicos necesarios para la formación del cristalino.[1] Poco después, la vesícula óptica comienza a invaginarse y forma la *cúpula óptica* o *cáliz ocular* de pared doble (figs. 16-1, *C* y 16-2, *A*). Las capas interna y externa de la cúpula en etapa inicial están separadas por el *espacio intrarretiniano,* pero al continuar el desarrollo desaparece y las dos capas se yuxtaponen (fig. 16-6). Esta invaginación no se limita a la porción central de la cúpula, sino también afecta el reborde ventral (fig. 16-2, *A*). En este sitio forma la *hendidura ocular* o *fetal,* también llamada *cisura coroidea,* que se

extiende siguiendo la cara inferior del pedículo óptico, donde se adelgaza y termina. En el curso de la séptima semana, los labios de la cisura coroidea experimentan fusión y la boca de la cúpula óptica se convierte en un orificio redondo, la futura *pupila*.[2, 3]

Mientras ocurren los acontecimientos mencionados, las células del ectodermo superficial, que en etapa inicial se hallaban en contacto con la vesícula óptica, comienzan a alargarse y forman la *placoda del cris-*

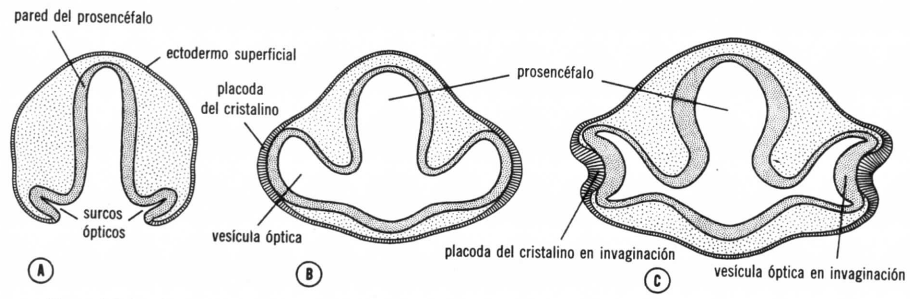


FIG. 16-1. A, *Corte transversal que pasa por el prosencéfalo de un embrión de 22 días (14 somitas, aproximadamente), donde se observan los surcos ópticos. El tubo neural está ampliamente abierto. (Según Heuser.)* B, *Corte transversal del cerebro anterior en un embrión de cuatro semanas, en el cual se advierten las vesículas ópticas en contacto con el ectodermo superficial; adviértase el pequeño engrosamiento del ectodermo (placoda del cristalino).* C, *Corte transversal que pasa por el prosencéfalo de un embrión de 5 mm, donde se observa la invaginación de la vesícula óptica y de la placoda del cristalino. (Según Mann.)*

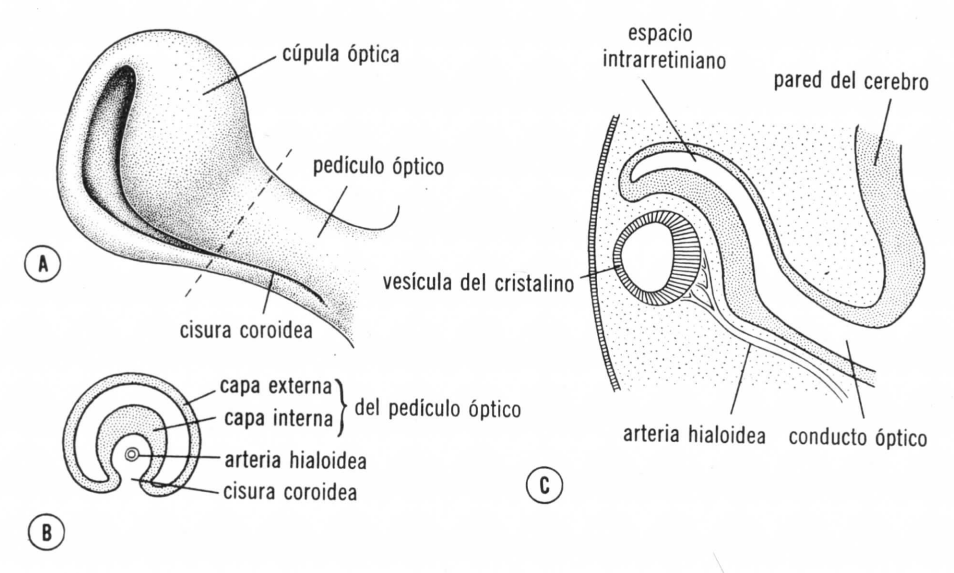


FIG. 16-2. A, *Vista ventrolateral del cáliz ocular y el pedículo óptico de un embrión de seis semanas; la cisura coroidea o hendidura ocular fetal está situada en la cara inferior del pedículo óptico y se adelgaza gradualmente.* B, *Corte transversal del pedículo óptico por la línea de guiones mostrada en la figura* A; *se observa la arteria hialoidea en la cisura coroidea.* D, *Corte que pasa por vesícula del cristalino, cúpula óptica y pedículo óptico en el plano de la cisura coroidea. (Según Mann.)*

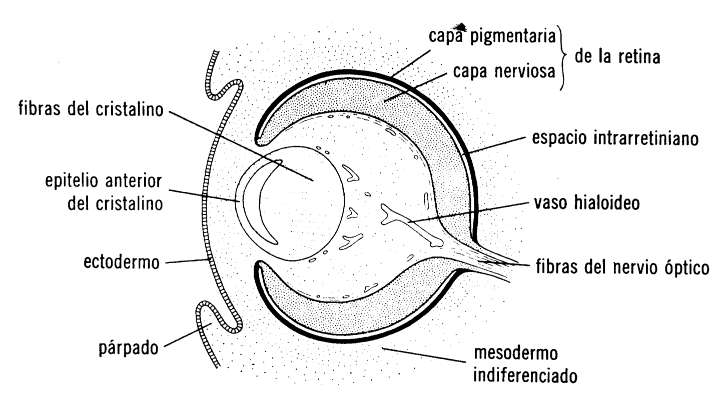


FIG. 16-3. *Corte anteroposterior del ojo de un embrión de siete semanas. El primordio ocular está completamente incluido en mesénquima. Las fibras de la porción nerviosa de la retina convergen hacia el nervio óptico. (Según Mann, modificado.)*

talino (fig. 16-1, *B, C*). La placoda ulteriormente se invagina y convierte en la *vesícula del cristalino.* Durante la quinta semana de vida intrauterina, la vesícula del cristalino deja de estar en contacto con el ectodermo de la superficie y se sitúa en la boca del cáliz ocular (figura 16-2, *C*).

Retina, iris y cuerpo ciliar

El desarrollo de la capa externa de la cúpula óptica se caracteriza por aparición de pequeños gránulos de pigmento en la célula durante la quinta semana de vida intrauterina; en esta etapa, la capa externa se llama *capa pigmentaria de la retina* (figs. 16-3 y 16-6).

El desarrollo de la capa interna de la cúpula óptica es más complicado. Las cuatro quintas partes posteriores, llamadas *porción coroidea* u *óptica de la retina,* se engruesan bastante y experimentan una serie de cambios algo semejantes a los que ocurren en la pared de la vesícula cerebral. El espacio intrarretiniano está limitado por la capa ependimaria que en el ojo se convierte por diferenciación en los elementos fotorreceptores, los *bastoncitos* y los *conos* (fig. 16-4). Adyacente a la capa fotorreceptora se presenta la capa del manto que, al igual que en el cerebro, origina las neuronas y las células de sostén; en el adulto se distinguen la *capa granulosa externa,* la *capa granulosa interna* y la *capa de células ganglionares* (fig. 16-4). En la superficie de la capa del manto se sitúa la capa marginal, que contiene los cilindroejes de las neuronas de las capas más profundas. Las fibras nerviosas de esta zona convergen hacia el pedículo óptico, que gradualmente se convierte en nervio óptico (figs. 16-3 y 16-6).

La quinta parte anterior de la hoja interna de la cúpula óptica, llamada *parte ciega de la retina,* no se modifica mucho y sigue estando formada por una capa celular; en periodos ulteriores, se divide en *porción irídea de la retina,* que forma la parte interna del iris, y *porción ciliar de la retina,* que participa en la formación del cuerpo ciliar (fig. 16-5).

Mientras ocurre lo anterior, la zona situada entre el cáliz ocular y el epitelio superficial suprayacente es ocupada por mesénquima laxo

en el cual se desarrollan el *esfínter de la pupila* y el *dilatador del iris* (figs. 16-3 y 16-5). No se ha dilucidado si en el embrión humano estas fibras musculares provienen de las células mesenquimatosas o de las células ectodérmicas subyacentes del cáliz ocular, como se ha comprobado ocurre en los animales inferiores.[4, 5] En el adulto, el iris está formado por las capas pigmentarias interna y externa, de la cúpula óptica, y por una capa de tejido conectivo muy vascularizado que incluye los músculos pupilares (fig. 16-5).

La *porción ciliar de la retina* se identifica fácilmente por sus pliegues notables (figs. 16-5, *B* y 16-6). Hacia afuera está cubierta por una capa de mesénquima que forma el *músculo ciliar;* en el interior, se une al cristalino por virtud del mesénquima laxo que forma el *ligamento suspensorio del cristalino.* La contracción del músculo ciliar modifica la tensión del ligamento y regula la curvatura del cristalino.

Cristalino

Poco después de formarse la vesícula del cristalino (fig. 16-2, *C),* las células de la pared posterior comienzan a alargarse hacia adelante y forman fibras largas que poco a poco llenan el interior de la vesícula (fig. 16-3). Hacia el final de la séptima semana, estas *fibras primarias del cristalino* alcanzan el epitelio de la pared anterior de la vesícula del cristalino y forman el llamado *núcleo del cristalino* (fig. 16-6). Sin embargo, el crecimiento del cristalino no termina en esta etapa, pues a la porción central se añaden constantemente nuevas fibras (secundarias). Estas fibras provienen de las células en la zona del ecuador, y se considera que este fenómeno continúa hasta el vigésimo año de la vida extrauterina.

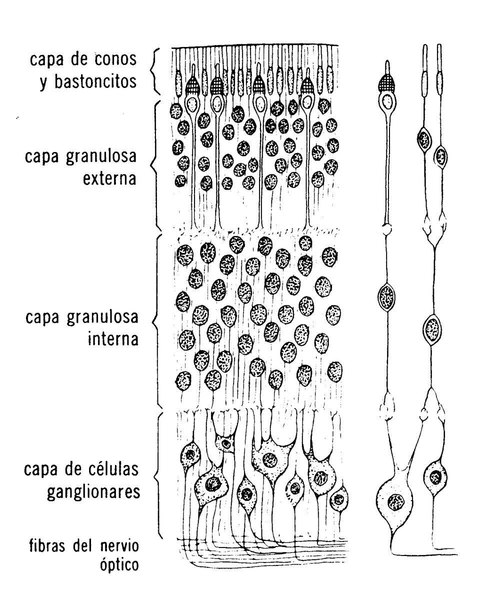


Fig. 16-4. *Esquema de las diversas capas de la porción coroidea u óptica de la retina de un feto de 25 semanas, aproximadamente. (Modificado de Mann.)*

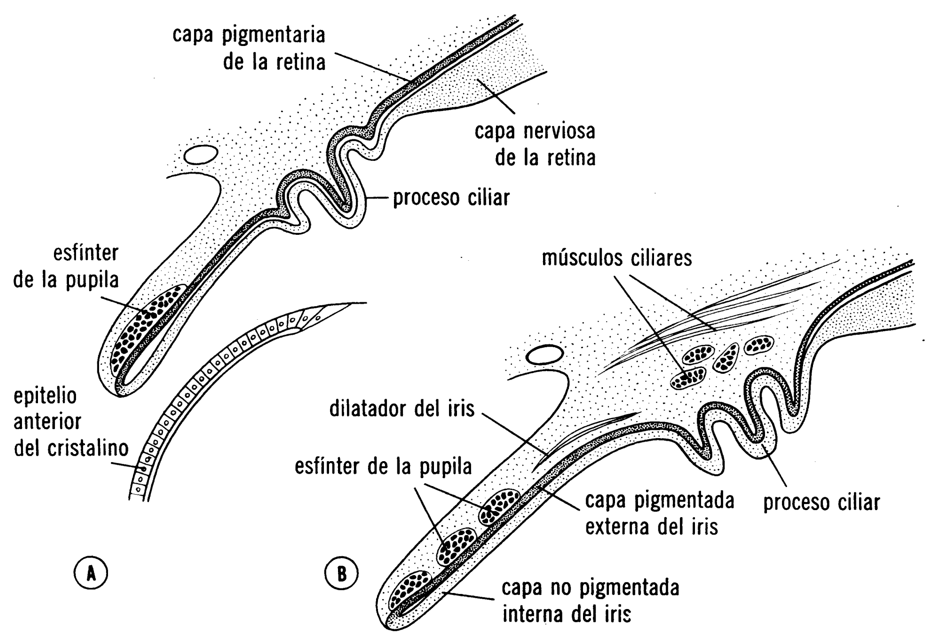


FIG. 16-5. *Desarrollo del iris y del cuerpo ciliar. El borde de la cúpula óptica está cubierto de mesénquima, en el cual se desarrollan el esfínter de la pupila y el músculo dilatador del iris.*

Coroides, esclerótica y córnea

Hacia el final de la quinta semana, formadas ya la cúpula óptica y la vesícula del cristalino, el primordio del ojo está rodeado completamente por mesénquima laxo (fig. 16-3). Este tejido pronto se convierte por diferenciación en una capa interna comparable a la piamadre del cerebro, y una capa externa equivalente a la duramadre. La capa interna en etapa ulterior forma una capa pigmentada muy vascularizada, llamada *coroides*.[6] La capa externa se convierte en *esclerótica* y se continúa con la duramadre que rodea al nervio óptico (fig. 16-6).

La diferenciación de las capas de mesénquima suprayacentes a la cara anterior del ojo es distinta. Las células se disponen de manera que un espacio, llamado *cámara anterior del ojo,* desdobla al mesénquima en dos hojas: una delgada e interna situada inmediatamente por delante de cristalino e iris, la *membrana iridopupilar,* y otra capa externa y gruesa que se continúa con la esclerótica. La cámara anterior del ojo está tapizada por células mesenquimatosas aplanadas, que forman el revestimiento posterior de la córnea y también el revestimiento anterior de la membrana iridopupilar (fig. 16-6). En consecuencia, de afuera adentro, la córnea está formada por lo siguiente: 1) capa epitelial que deriva del ectodermo de la superficie; 2) capa de tejido conectivo compacto, la *substancia propia,* que se continúa con la esclerótica y es transparente, y 3) capa epitelial que limita la cámara anterior del ojo. En estado normal, la membrana iridopupilar situada delante del cristalino desaparece por completo.

El mesénquima rodea al primordio ocular por el exterior, y también invade el interior del cáliz ocular por la hendidura ocular o fetal; en este sitio, participa en la formación de los vasos hialoideos, que durante la vida intrauterina se distribuyen en el cristalino y forman la capa vascular situada sobre la superficie interna de la retina (fig. 16-6). Además, producen una red delicada de fibras entre cristalino y retina; los espacios intersticiales de esta red ulteriormente son ocupados por una substancia gelatinosa y transparente, lo cual forma el *cuerpo vítreo* (fig. 16-6).

Nervio óptico

En etapa incipiente del desarrollo, el cáliz ocular está unido al cerebro por el pedículo óptico que tiene en la superficie ventral un surco, la *cisura coroidea* o hendidura ocular fetal (fig. 16-2), en la cual se encuentran los vasos hialoideos. Las fibras nerviosas de la retina que vuelven al cerebro se advierten entre las células de la pared interna del pedículo (fig. 16-7, *A*). Durante la séptima semana de vida intrauterina, la hendidura ocular fetal se cierra y se forma un túnel de poco

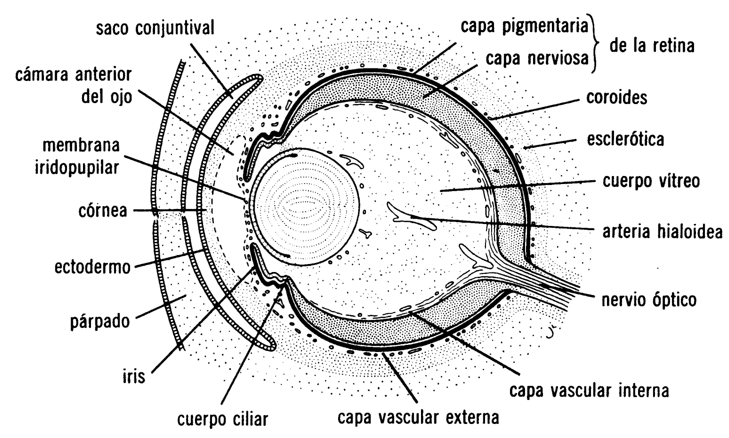


FIG. 16-6. *Corte anteroposterior del ojo de un embrión de 15 semanas; adviértanse cámara anterior del ojo, membrana iridopupilar, capas vasculares interna y externa, coroides y esclerótica.*

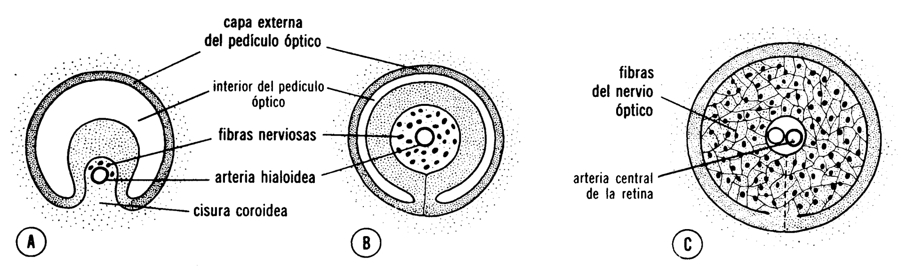


FIG. 16-7. *Esquemas de la transformación del pedículo óptico en nervio óptico.* A, *En la sexta semana (9 mm).* B, *En la séptima semana (15 mm).* C, *En la novena semana. Adviértase la arteria central de la retina en el nervio óptico. (Según varios autores.)*

calibre dentro del pedículo óptico (fig. 16-7, *B*); a causa del número constantemente creciente de fibras nerviosas que se dirigen al cerebro, la pared interna del pedículo crece hasta fusionarse con la pared externa (fig. 16-7, *C*). Las células de la capa interna brindan una red de células de neuroglia que dan sostén a las fibras del nervio óptico.

De esta manera el pedículo óptico se convierte en *nervio óptico;* en el centro presenta la arteria hialoidea, que ulteriormente se llama *arteria central de la retina.*

Malformaciones congénitas

Coloboma del iris

En estado normal, la cisura coroidea se cierra durante la séptima semana de vida intrauterina (fig. 16-7). Cuando no ocurre lo anterior, persiste una hendidura; aunque suele estar situada únicamente en el iris y se llama *coloboma del iris* (fig. 16-8, *A*), puede extenderse a cuerpo ciliar, retina, coroides y nervio óptico. Esta malformación a menudo coexiste con otras anomalías oculares.[8]

Membrana iridopupilar persistente

La membrana iridopupilar suele desaparecer por completo durante la vida intrauterina. Sin embargo, en ocasiones la resorción no es completa y en estas circunstancias se advierte por delante de la pupila una red de tejido conectivo (fig. 16-8, *B*). Esta anomalía suele trastornar poco la vista.

Microftalmía

En esta malformación, el ojo considerado en conjunto es pequeño, y el globo ocular puede tener únicamente dos terceras partes del volumen normal. No suele acompañarse de otras anomalías oculares.

Anoftalmía

En ocasiones falta el ojo y no puede descubrirse el sitio del mismo, excepto por métodos histológicos.[9] Ello suele acompañarse de otras anomalías craneocerebrales graves.

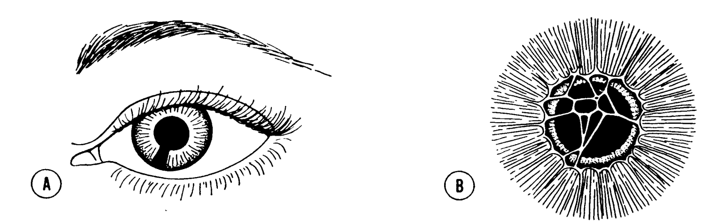


Fig. 16-8. A, *Coloboma del iris.* B, *Persistencia parcial de la membrana iridopupilar.*

Ciclopía

En esta anomalía, hay fusión de las órbitas, de manera que hay un ojo situado en la línea media. Esta malformación poco frecuente suele acompañarse de *proboscis* y otras anomalías craneocerebrales.[10]

Catarata congénita

En esta entidad nosológica, el cristalino se torna opaco durante la vida intrauterina; la anomalía suele ser regida genéticamente,[11] pero puede ser causada por factores ambientales. En 1941, Gregg [12] observó que los niños nacidos de mujeres que habían sufrido rubéola entre la cuarta y la séptima semanas de gestación a menudo presentaban malformaciones congénitas, de las cuales la catarata era una de las más corrientes. Sin embargo, cuando la madre experimentaba la infección después de la séptima semana de embarazo, el cristalino no sufría lesión, pero el niño quizá fuera sordo a causa de diferenciación anormal del caracol.[13] Ello parece indicar que las partes del embrión en diferenciación más activa son las más susceptibles. En realidad, el cristalino cursa por una de las etapas más activas de desarrollo durante la sexta semana de vida intrauterina, cuando las fibras primarias del cristalino llenan el interior de la vesícula del mismo.

Datos experimentales

Se ha comprobado experimentalmente que el primordio ocular es uno de los órganos más sensibles del embrión en desarrollo, y se han producido muchas anomalías oculares equivalentes a las observadas en el ser humano.[14] Está comprobado que un virus puede producir anomalías oculares, pero, al igual que ocurre en la rubéola en el ser humano, se descubrió que el ojo es susceptible sólo en determinadas etapas del desarrollo.[15] Otros teratógenos que han causado anomalías oculares son estos: hipoxia,[16, 17] avitaminosis,[18-20] hipervitaminosis A,[21, 22] deficiencia tiroidea [23] y administración de rayos X.[24, 25] Sorprendió descubrir que algunas substancias (cisteamina) disminuyen la susceptibilidad a los rayos X, y que otras (cortisona) la aumentan.[26]

Bibliografía

1. LANGMAN, J. The first appearance of specific antigens during induction of the lens. J. Embryol. Exp. Morph., **7:** 193, 1959.
2. MANN, I. C. *The Development of the Human Eye*. Grune & Stratton, Inc., New York, 1949.
3. BARBER, A. N. *Embryology of the Human Eye*. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1955.
4. COLLIN, R. Recherches sur le développement du muscle sphincter de l'iris. Bibliographie anat., **11:** 183, 1902.
5. NUSSBAUM, M. Die Entwicklung der Binnenmuskeln des Auges der Wirbeltiere. Arch. Mikroskopische Anat. Entwicklungsmech., **58B:** 199, 1901.
6. BARTELMEZ, G. W. The formation of neural crest from the primary optic vesicle in man. Contrib. Embryol., **35:** 55, 1954.
7. MANN, I. C. *Developmental Abnormalities of the Eye*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1957.

8. Francois, J., Kluyskens, J., and Philips, A. Colobomes iriens compliqués atypique et unilatéral dans un cas, typique et bilatéral dans un autre. Bull. Soc. Belg. Ophtal., **92:** 188, 1949.
9. Redslob, E. Anophtalmie vraie et anophtalmie apparente chez un nouveau- né. Ann. Oculist. (Par.), **169:** 433, 1932.
10. Papolczy, F. Congenital cyclopia and orbital cyst together with other developmental anomalies on the same side of the face. Brit. J. Ophthal., **32:** 439, 1948.
11. Francois, J. *Heredity in Ophthalmology*. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1961.
12. Gregg, N. M. Congenital cataract following german measles in the mother. Trans. Ophthal. Soc. Aust., **3:** 35, 1941.
13. Töndury, G. Zur Kenntnis der Embryopathica rubeolica, nebst Bemerkungen über die Wirkung anderer Viren auf den Keimling. Geburtsh. Frauenheilk., **12:** 865, 1952.
14. Tuchmann-Duplessis, H., and Mercier-Parot, L. Production of congenital eye malformations particularly in rat fetuses. In *The Structure of the Eye*, edited by G. K. Smelser, p. 507. Academic Press, Inc., New York, 1961.
15. Robertson, G. G., Williamson, A. P., and Blattner, R. J. A study of abnormalities in early chick embryos inoculated with Newcastle disease virus. J. Exp. Zool., **129:** 5, 1955.
16. Werthemann, A., and Reiniger, M. Über Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen durch Sauerstoffmangel in der Frühschwangerschaft. Acta Anat. (Basel), **11:** 329, 1950.
17. Ingalls, T. H., Curley, F. J., and Prindle, R. A. Experimental production of congenital anomalies. New Engl. J. Med., **247:** 758, 1952.
18. Giroud, A. Phénomènes d'induction et leurs perturbations chez les mammifères. Acta Anat. (Basel), **30:** 297, 1957.
19. Nelson, M. M., Baird, C. D. C., Wright, H. V., and Evans, H. M. Multiple congenital abnormalities in the rat resulting from riboflavin deficiency induced by the antimetabolite galactoflavin. J. Nutr., **58:** 125, 1956.
20. Kalter, H., and Warkany, J. Congenital malformations in inbred strains of mice induced by riboflavin-deficient, galactoflavin-containing diets. J. Exp. Zool., **136:** 531, 1957.
21. Cohlan, S. Q. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. Science, **117:** 535, 1953.
22. Giroud, A., and Martinet, M. Malformations oculaires avec fibrose du vitré chez des embryons de lapin soumis à l'hypervitaminose A. Bull. Soc. Ophtal. Franc., **3:** 191, 1959.
23. Langman, J., and van Faassen, F. Congenital defects in the rat embryo. Amer. J. Ophthal., **40:** 65, 1957.
24. Wilson, J. G., Jordan, H. C., and Brent, R. L. Effects of irradiation on embryonic development. II. X-rays on the ninth day of gestation in the rat. Amer. J. Anat., **92:** 153, 1953.
25. Hicks, S. P. Developmental malformations produced by radiation. Amer. J. Roentgenol., **69:** 272, 1953.
26. Woollam, D. H. M., Millen, J. W., and Fozzard, J. A. F. The influence of cortisone on the teratogenic activity of x-radiation. Brit. J. Radiol., **32:** 47, 1959.

CAPITULO 17

Oído

DESARROLLO NORMAL
* **OIDO INTERNO:** *vesícula auditiva; sáculo, caracol y órgano de Corti; utrículo y conductos semicirculares*
* **OIDO MEDIO:** *caja del tímpano y trompa de Eustaquio; huesillos del oído*
* **OIDO EXTERNO:** *conducto auditivo externo; tímpano; oreja*

MALFORMACIONES CONGENITAS
* *Sordera congénita*

Desarrollo normal

En el adulto, el oído es la unidad anatómica relacionada con la audición y el equilibrio; en el embrión, se desarrolla a partir de tres porciones por completo distintas; a saber: 1) *oído externo,* que funciona como órgano que recoge los sonidos y proviene de la porción dorsal de la primera hendidura branquial y seis abultamientos mesenquimatosos circundantes; 2) *oído medio,* que conduce los sonidos del oído externo al interno y nace de la primera bolsa faríngea, y 3) *oído interno,* que convierte las ondas sonoras en impulsos nerviosos y percibe cambios del equilibrio; esta porción es formada por la vesícula auditiva ectodérmica.

Oído interno

Vesícula auditiva

La primera manifestación de desarrollo del oído se observa en embriones de 22 días, aproximadamente, como engrosamiento del ectodermo superficial a cada lado del rombencéfalo (figs. 17-1, *A* y 5-4, *B*).[1] Estos engrosamientos, las *placodas óticas* o *auditivas,* presentan invaginación rápidamente y forman las *vesículas óticas* o *auditivas* (otocistos) (figura 17-1, *B, C, D*). Al continuar el desarrollo, cada vesícula se divide en las siguientes porciones: 1) componente ventral que origina *sáculo* y *conducto coclear,* y 2) componente dorsal que forma *utrículo, con-*

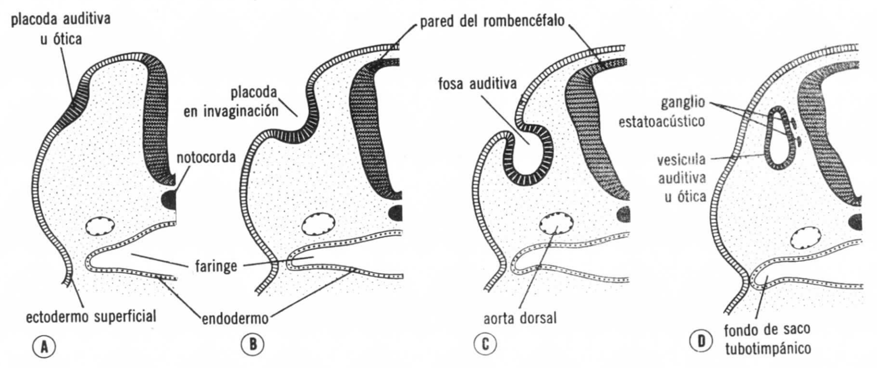


Fig. 17-1. *Esquemas de cortes transversales por la región del rombencéfalo en varias etapas de desarrollo, donde se observa la formación de las vesículas óticas o auditivas.* A, *A los 22 días.* B, *24 días.* C, *27 días,* D, *Cuatro y media semanas. Adviértase la aparición del ganglio estatoacústico.*

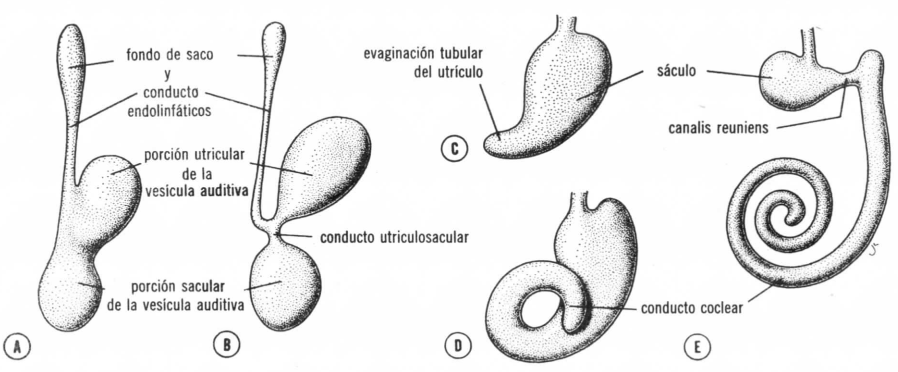


Fig. 17-2. A y B, *Desarrollo ulterior del otocisto durante la quinta semana de vida intrauterina; se observan la porción utricular dorsal con el conducto endolinfático, y la porción sacular ventral.* C, D y E, *Desarrollo del conducto coclear a las seis, siete y ocho semanas, respectivamente. Adviértase la formación de canalis reuniens y conducto utriculosacular.*

ductos semicirculares y *conducto endolinfático* (figs. 17-2 a 17-5). Las estructuras epiteliales formadas de esta manera reciben el nombre genérico de *laberinto membranoso.* En etapa inicial, esta estructura tubular compleja está rodeada por mesénquima; sin embargo, con el tiempo, el mesénquima circundante se convierte en una corteza cartilaginosa o pericondrio, que se osifica y forma el *laberinto óseo.* Después de lo anterior, el laberinto membranoso está incluido por completo en el laberinto óseo, y ambas formaciones están separadas por espacios perilinfáticos de pequeño calibre.[2]

Durante la formación de la vesícula auditiva u ótica, se separa de la pared un pequeño grupo de células que forman el *ganglio estatoacústico* (fig. 17-1, *D).*[3, 4] Otras células de este ganglio probablemente deriven de la cresta neural. El ganglio en etapa ulterior se desdobla en porciones coclear y vestibular, que guardan relación con las células sensoriales del órgano de Corti (audición) y con las de sácula, utrículo y conductos semicirculares (equilibrio), respectivamente.

Sácula, caracol y órgano de Corti

En la sexta semana de desarrollo la porción sacular de la vesícula ótica o auditiva origina una evaginación tubular en el polo inferior (fig. 17-2, *C*). Este brote, llamado *conducto coclear,* se introduce en el mesénquima circundante formando una espiral hasta que, al final del octavo mes, ha dado dos vueltas y media (fig. 17-2, *D, E*). En estas circunstancias, su conexión con la porción restante del sáculo se limita a un conducto estrecho, *canalis reuniens* o *conducto de Hensen* (figura 17-2, *E*).

El mesénquima que rodea al conducto coclear en breve se transforma por diferenciación en dos porciones: una membrana basal fibrosa que reviste el exterior del conducto, y una corteza voluminosa de cartílago (fig. 17-3, *A*). En la décima semana, esta corteza cartilaginosa experimenta vacuolización y se forman dos espacios perilinfáticos, la *rampa vestibular* y la *rampa timpánica* (fig. 17-3, *B, C*).[5] En esta etapa, el conducto coclear queda separado de la rampa vestibular por la *membrana vestibular* o de *Reissner,* y de la rampa timpánica por la *membrana basilar* (fig. 17-3, *C*). Sin embargo, la pared lateral del

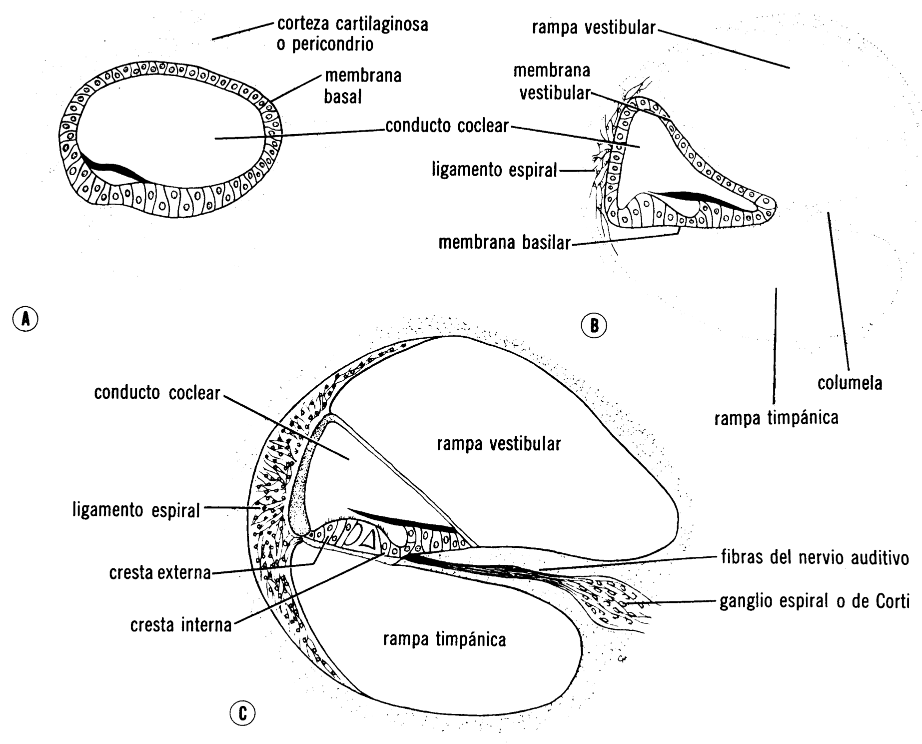


FIG. 17-3. *Esquemas del desarrollo de la rampa timpánica y la rampa vestibular.* A, *El conducto coclear es rodeado por membrana basal fibrosa y corteza cartilaginosa o pericondrio.* B, *Durante la décima semana, aparecen espacios perilinfáticos extensos en el pericondrio.* C, *El conducto coclear (rampa media) está separado de la rampa timpánica y la rampa vestibular por las membranas basilar y vestibular, respectivamente. En su porción lateral, está unido al caracol óseo por el ligamento espiral. Adviértanse las fibras del nervio auditivo y el ganglio espiral o de Corti.*

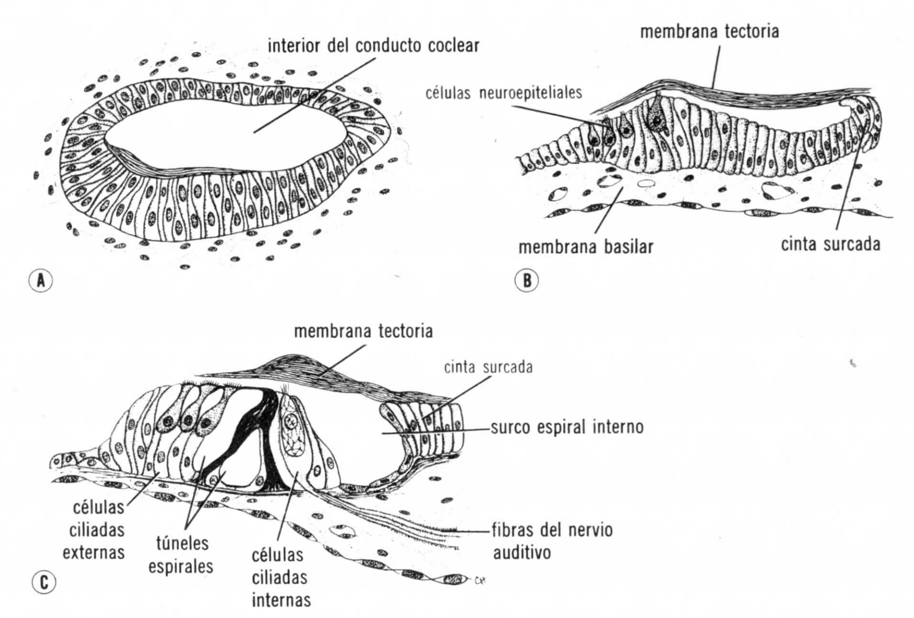


FIG. 17-4. *Desarrollo del órgano de Corti.* A, *A las 10 semanas.* B, *A los cinco meses, aproximadamente.* C, *A término. Adviértase la aparición de los túneles espirales en el órgano de Corti.*

conducto coclear sigue unida al cartílago adyacente por el *ligamento espiral;* en cambio, el ángulo interno está unido y parcialmente sostenido por una prolongación cartilaginosa larga, el *modiolo,* o *columela,* el eje futuro del caracol óseo (fig. 17-3, *B*). En etapa inicial, las células epiteliales del conducto coclear son semejantes; al continuar el desarrollo, forman dos crestas (fig. 17-3, *C*). La mayor de las dos, situada cerca del centro del caracol, se llama *cresta interna* (en el adulto corresponde a la *cinta surcada*), y la menor recibe el nombre de *cresta externa* (fig. 17-4, *A*); esta última produce una hilera interna y tres o cuatro hileras externas de *células ciliadas,* las células sensitivas del sistema auditivo (fig. 17-4, *B, C*). Están cubiertas por la *membrana tectoria,* que en etapa inicial es substancia gelatinosa fibrilar, que lleva consigo la cinta surcada y cuyo extremo se apoya sobre las células ciliadas (fig. 17-4).[6, 7] Las células neuroepiteliales de la membrana tectoria de revestimiento se llaman colectivamente *órgano de Corti,* el órgano verdadero de la audición. Los impulsos que recibe este órgano son transmitidos al ganglio espiral o de Corti y después al sistema nervioso por las fibras del octavo par craneal o auditivo (figs. 17-3 y 17-4).

Utrículo y conductos semicirculares

Durante la sexta semana de desarrollo aparecen los conductos semicirculares en forma de brotes aplanados de la porción utricular de la vesícula auditiva (fig. 17-5, *A, B*). Las porciones centrales de las paredes de estas evaginaciones por último se adosan y desaparecen, lo cual origina los tres conductos semicirculares (fig. 17-5, *E, F*). Un extremo

de cada conducto se dilata y forma la *ampolla;* el otro no se ensancha y se denomina *extremo recto* o *no ampollar* (fig. 17-5, *E).* Sin embargo, experimentan fusión dos de los extremos rectos, de manera que en el utrículo se advierten únicamente cinco orificios, tres de ellos precedidos de ampolla y dos que carecen de esta dilatación.

En la séptima semana de vida intrauterina, las células de la ampolla de cada conducto semicircular forman un relieve, la *cresta ampollar,* que incluye las células sensoriales relacionadas con el equilibrio. Aparecen áreas sensoriales semejantes en las paredes de utrículo y sáculo, donde se llaman *manchas acústicas.* Los impulsos generados en las células sensoriales de las crestas y las manchas a causa de cambios en la posición del cuerpo son transportados al cerebro por las fibras vestibulares del octavo par craneal.

Oído medio

Caja del tímpano y trompa de Eustaquio

A diferencia de la porción membranosa del oído interno que proviene del ectodermo, la caja del tímpano es de origen endodérmico; se desarrolla principalmente a partir de la primera bolsa faríngea, evaginación de la faringe (figs. 17-1 y 17-6). Esta bolsa, revestida de epitelio de origen endodérmico, se presenta en embriones de cuatro semanas, aproximadamente, crece rápidamente en dirección lateral y se pone en contacto pasajeramente con el suelo de la primera hendidura ectodérmica. La porción distal de la bolsa, el *fondo de saco tubotimpánico,* se ensancha y origina la *caja primitiva del tímpano,* en tanto que la porción proximal permanece angosta y forma la *trompa de Eustaquio*

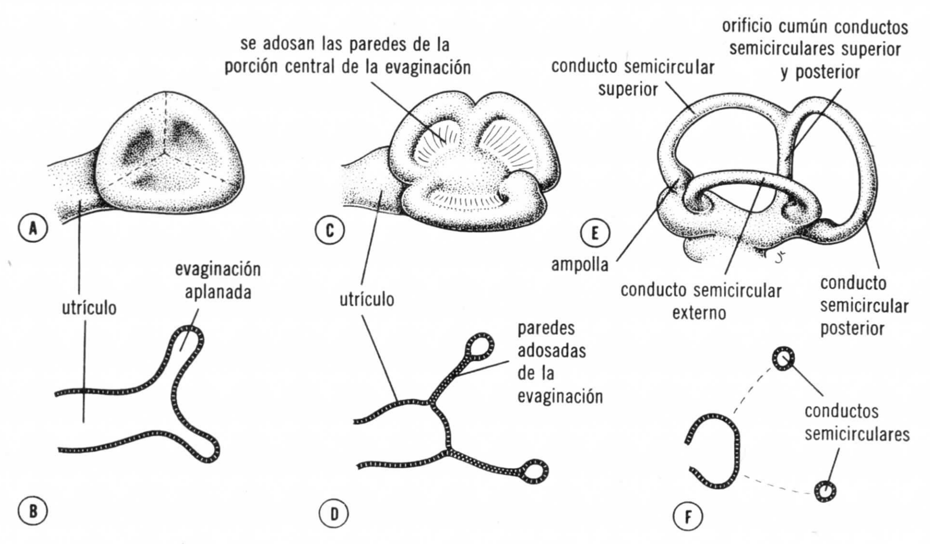


FIG. 17-5. *Desarrollo de los conductos semicirculares en el extremo distal del utrículo.* A, *A las cinco semanas.* C, *Seis semanas.* E, *Ocho semanas.* B. D y F, *muestran esquemáticamente la oposición, la fusión y la desaparición de las porciones centrales de las paredes de las evaginaciones semicirculares. Obsérvense las ampollas de los conductos semicirculares.*

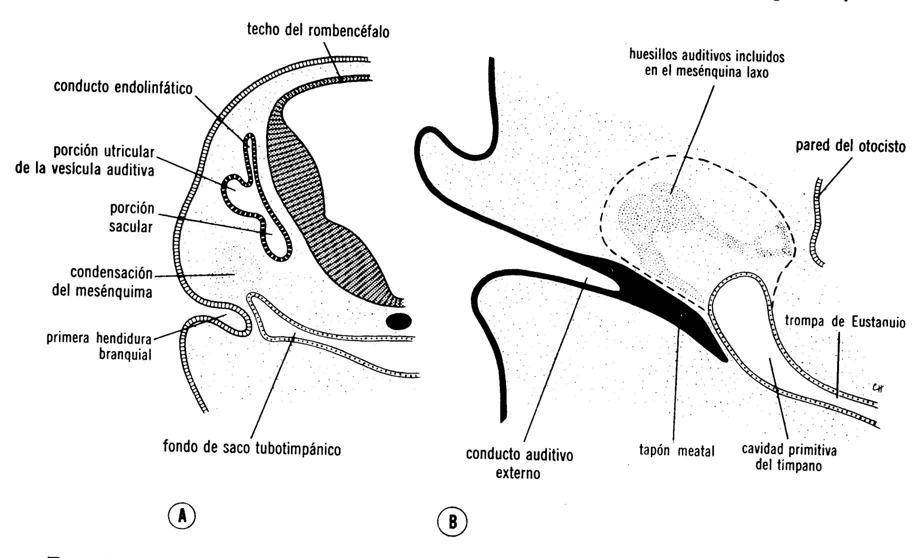


FIG. 17-6. A, *Corte transversal del extremo cefálico de un embrión de siete semanas de edad en la región del rombencéfalo, en el cual se advierten las porciones utricular y sacular de la vesícula auditiva, fondo de saco tubotimpánico, primera hendidura branquial y la condensación de mesénquima entre la vesícula auditiva y la caja primitiva del tímpano, que anuncia el desarrollo de los huesillos.* B, *Esquema del oído medio, en que se muestran los precursores cartilaginosos de los huesillos auditivos incluidos en tejido conectivo laxo. La línea de guiones indica la expansión ulterior de la caja primitiva del tímpano. Adviértase el tapón meatal que se extiende desde el conducto auditivo primitivo hasta la futura caja del tímpano.*

o *auditiva* (fig. 17-6, *B)*. Esta última comunica la caja del tímpano con la nasofaringe. El orificio faríngeo está rodeado por abundante tejido linfoideo, que constituye la *amígdala tubaria.* Sobre todo en niños, la inflamación nasal acompañada de tumefacción de la amígdala tubaria a menudo produce oclusión de la trompa e inflamación de la caja del tímpano *(otitis media)*.

Huesillos

Hacia el final de la séptima semana, el mesénquima situado directamente sobre la cavidad timpánica primitiva presenta cierto número de condensaciones causadas por proliferación de los extremos dorsales del primero y el segundo arcos branquiales (fig. 17-6, *B); con el tiempo,* estas condensaciones se tornan los precursores cartilaginosos de los *huesillos del oído;* a saber: *martillo, yunque* y *estribo* (fig. 17-7, *B)*. Se considera que martillo y yunque derivan del cartílago del primer arco branquial, y el estribo del cartílago del segundo arco (fig. 17-7, *A)*.[8-10]

Los huesillos aparecen en la primera mitad de la vida fetal, pero siguen incluidos en mesénquima hasta el octavo mes, cuando el tejido circundante se disgrega (fig. 17-7, *B)*. El revestimiento epitelial endodérmico de la caja primitiva del tímpano se extiende gradualmente siguiendo la pared del espacio neoformado y se envuelve alrededor de los huesillos; cuando los huesillos se han liberado por completo del mesénquima circundante, el epitelio endodérmico no sólo forma la mu-

cosa que los reviste, sino los conecta a manera de mesenterio con la pared de la caja del tímpano (fig. 17-7, *B*). Los ligamentos de sostén de los huesillos se desarrollan ulteriormente dentro de estos repliegues.

El martillo proviene del primer arco branquial; en consecuencia, el músculo que le corresponde, llamado *músculo del martillo,* es inervado por el maxilar inferior, rama del trigémino. De manera análoga, el *músculo del estribo,* que se inserta en el huesillo homónimo, es inervado por el facial.

Oído externo

Conducto auditivo externo

El conducto auditivo externo se desarrolla a partir de la porción dorsal de la primera hendidura branquial, que se invagina a manera de tubo infundibuliforme hasta alcanzar el revestimiento endodérmico de la caja del tímpano (fig. 17-6, *A*). Al comenzar el tercer mes de vida intrauterina, las células epiteliales en el fondo del conducto comienzan a proliferar y forman una placa epitelial maciza llamada *tapón meatal* (fig. 17-6, *B*). En el séptimo mes este tapón experimenta disgregación y el revestimiento epitelial del suelo del conducto auditivo externo que aumentó de calibre participa en la formación del tímpano definitivo. De cuando en cuando, el tapón meatal persiste hasta el nacimiento y produce sordera congénita.

Tímpano

El tímpano se forma por capas: 1) de revestimiento epitelial ectodérmico en el fondo del conducto auditivo; 2) de revestimiento epitelial endodérmico de la caja del tímpano, y 3) capa intermedia de tejido conectivo laxo (fig. 17-7, *B*). La porción principal del tímpano se une firmemente al mango del martillo y se forma únicamente después de

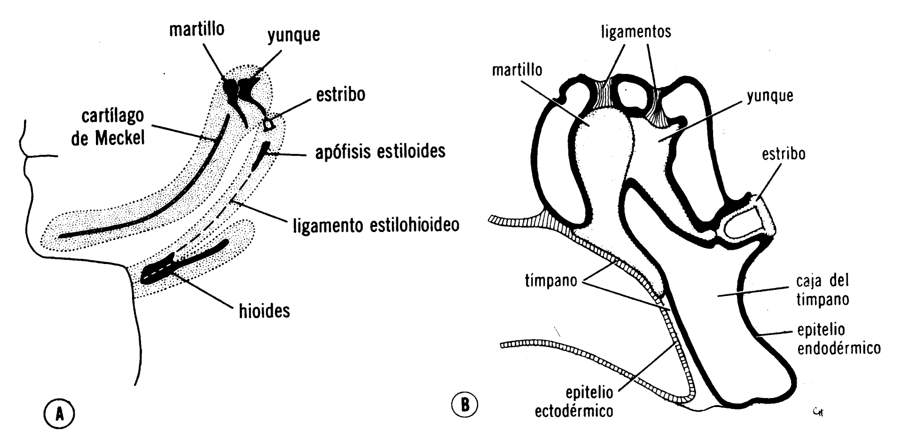


FIG. 17-7. A, *Esquema de los derivados de los componentes cartilaginosos de los tres primeros arcos branquiales. Obsérvense el martillo y el yunque en el extremo dorsal del primer arco, y el estribo en el segundo.* B, *Esquema del oído medio, en el cual se advierte el mango del martillo en contacto con el tímpano. El estribo se pondrá en contacto con la membrana en la ventana oval.*

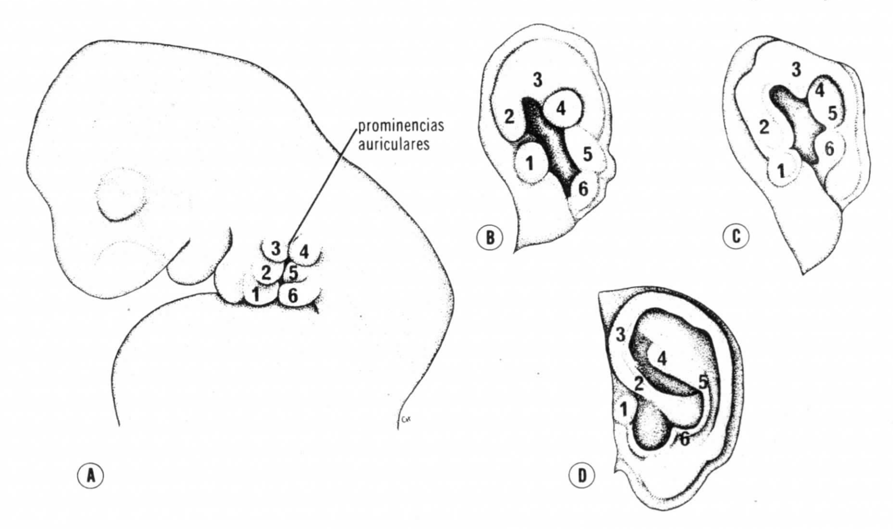


Fig. 17-8. A, *Vista lateral de la cabeza de un embrión en el cual se advierten las seis prominencias auriculares que rodean al extremo dorsal de la primera hendidura branquial.* B, C y D, *muestran la fusión y el desarrollo progresivo de las prominencias hasta formar la oreja del adulto.*

la disgregación del mesénquima que rodea a los huesillos (figs. 17-6, *B* y 17-7, *B*). La porción restante del tímpano, más pequeña, forma la separación entre el conducto auditivo externo y el fondo de saco tubotimpánico original.

Oreja

La oreja se desarrolla a partir de proliferaciones mesenquimatosas situadas en los extremos dorsales del primero y el segundo arcos branquiales y que rodean a la primera hendidura branquial (fig. 17-8, *A*). Estas tumefacciones, tres a cada lado del conducto auditivo externo, aparecen en la sexta semana de desarrollo. Las prominencias ulteriormente experimentan fusión y se convierten poco a poco en la oreja definitiva.[11] Como la fusión de estas prominencias auriculares es bastante complicada, no es raro que ocurran anomalías congénitas de la oreja.

Malformaciones congénitas

Sordera congénita

La sordera congénita suele acompañarse de mudez y puede ser causada por desarrollo anormal del laberinto membranoso y el óseo, y por malformaciones de los huesillos del oído y el tímpano.[12] En casos graves hay agenesia completa de caja del tímpano y conducto auditivo externo.

Se suponía que la sordera congénita tenía carácter principalmente hereditario;[13, 14] sin embargo, en los años últimos se ha apreciado que los factores ambientales que obran en la madre en etapa incipiente

de la gestación pueden dificultar el desarrollo normal de los oídos interno y medio del embrión. En la actualidad, se acepta, en general, que el virus de la rubéola al atacar al embrión entre la séptima y la octava semanas del desarrollo, puede lesionar gravemente el órgano de Corti.[15-17] Se necesitan más datos para comprobar la suposición de que pueden causar sordera congénita poliomielitis, eritroblastosis fetal, diabetes y toxoplasmosis.[18-21]

En fecha reciente, valiéndose de administración de rayos X, se produjeron en la rata anomalías del oído que originaron sordera.[22] Por otra parte, al administrar a los animales dieta deficiente en manganeso durante la preñez, se han producido trastornos de la locomoción y la postura.[23]

Bibliografía

1. O'Rahilly, R. The early development of the otic vesicle in staged human embryos. J. Embryol. Exp. Morph., **11:** 741, 1963.
2. Bast, T. H., and Anson, B. J. *The Temporal Bone and the Ear.* Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1949.
3. Politzer, G. Die Entstehung des Ganglion Acusticum beim Menschen. Acta Anat. (Basel), **26:** 1, 1956.
4. Batten, E. H. The origin of the acoustic ganglion in the sheep. J. Embryol. Exp. Morph., **6:** 597, 1958.
5. Streeter, J. L. The histogenesis and growth of the otic capsule and its contained periodic tissue spaces in the human embryo. Contrib. Embryol., **7:** 5, 1918.
6. Van der Stricht, O. The genesis and structure of the membrana tectoria and the crista spiralis of the cochlea. Contrib. Embryol., **7:** 55, 1918.
7. Van der Stricht, O. The arrangement and structure of sustentacular cells and hair cells in the developing organ of Corti. Contrib. Embryol., **9:** 109, 1920.
8. Hanson, J. R., Anson, B. J., and Bast, T. H. The early embryology of the auditory ossicles in man. Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., **33:** 358, 1959.
9. Anson, B. J., and Bast, T. H. Development of the stapes of the human ear. Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., **33:** 44, 1959.
10. Anson, B. J., and Bast, T. H. Development of the incus of the human ear. Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., **33:** 110, 1959.
11. Wood-Jones, F., and Wen., J. C. The development of the external ear. J. Anat., **68:** 525, 1934.
12. Altmann, F. Malformations, anomalies and vestigial structures of the inner ear. A. M. A. Arch. Otolaryng., **57:** 591, 1953.
13. Stevenson, A. C., and Cheeseman, E. A. Hereditary deaf-mutism with particular reference to Northern Ireland. Ann. Hum. Genet., **20:** 177, 1956.
14. Stern, C. *Principles of Human Genetics*, Ed. 2, p. 107. W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1960.
15. Töndury, J. Zur Kenntnis der Embryopathia rubeolica, nebst Bemerkungen über die Wirkung anderer Viren auf den Keimling. Geburtsh. Frauenheilk., **10:** 865, 1952.
16. Gray, J. E. Rubella in pregnancy; fetal pathology in the internal ear. Ann. Otol., **68:** 170, 1959.
17. Lancaster, H. O. The epidemiology of deafness due to maternal rubella. Acta Genet. (Basel), **5:** 12, 1954.
18. Keleman, J. Acute poliomyelitis of the mother with aural lesions of the premature infant. A. M. A. Arch. Otolaryng., **62:** 602, 1955.

19. KELEMAN, J. Erythroblastosis fetalis. Pathologic report on the hearing organs of a newborn infant. A. M. A. Arch. Otolaryng., **63:** 392, 1956.
20. KELEMAN, J. Aural changes in the embryo of a diabetic mother. A. M. A. Arch. Otolaryng., **62:** 357, 1955.
21. JØRGENSEN, M. B. The influence of maternal diabetes on the inner ear of the fetus. Acta Otolaryng. (Stockh.), **53:** 49, 1961.
22. KELEMAN, J. Experimental defects in the ear and the upper airways induced by radiation. A. M. A. Arch. Otolaryng., **61:** 405, 1955.
23. HURLEY, L. S., WOOTEN, E., EVERSON, G. L., AND ASLING, C. W. Anomalous development of ossification in the inner ear of offspring of manganese-deficient rats. J. Nutr., **71:** 15, 1960.

CAPITULO **18**

Cara, nariz y paladar

Desarrollo normal

Procesos faciales y labio superior

En etapa inicial, el centro de las estructuras faciales en desarrollo es una depresión ectodérmica llamada *estomodeo* (fig. 13-2). En el embrión de cuatro y media semanas de edad, el estomodeo está constituido por una serie de elevaciones formadas por proliferación del mesénquima. Los *procesos* o *apófisis mandibulares* se advierten caudalmente al estomodeo; los *procesos maxilares,* lateralmente, y la *prominencia frontal,* elevación algo redondeada, en dirección craneal (figura 18-1, *A*). A cada lado de la prominencia e inmediatamente por arriba del estomodeo se advierte un engrosamiento local del ectodermo superficial, la *placoda nasal* (fig. 18-1, *A*).

Durante la quinta semana aparecen dos pliegues de crecimiento rápido, los *procesos nasolateral* y *nasomediano,* que rodean a la placoda nasal, la cual forma el suelo de una depresión, la *fosita nasal* (figura 18-1, *B*). Los procesos nasolaterales formarán las alas de la nariz, y los nasomedianos originarán las porciones medias de nariz, labio superior y maxilar, y todo el *paladar primario.* Mientras tanto, los procesos

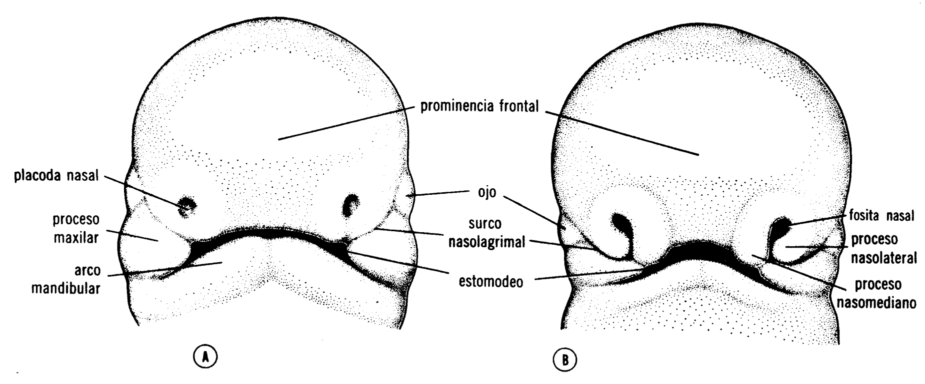


FIG. 18-1. *Cara vista por delante.* A, *Embrión de cinco semanas.* B, *Embrión de seis semanas. Los procesos nasales se separan gradualmente del proceso maxilar por surcos profundos; en ninguna etapa del desarrollo normal se disgrega el tejido en los surcos.*

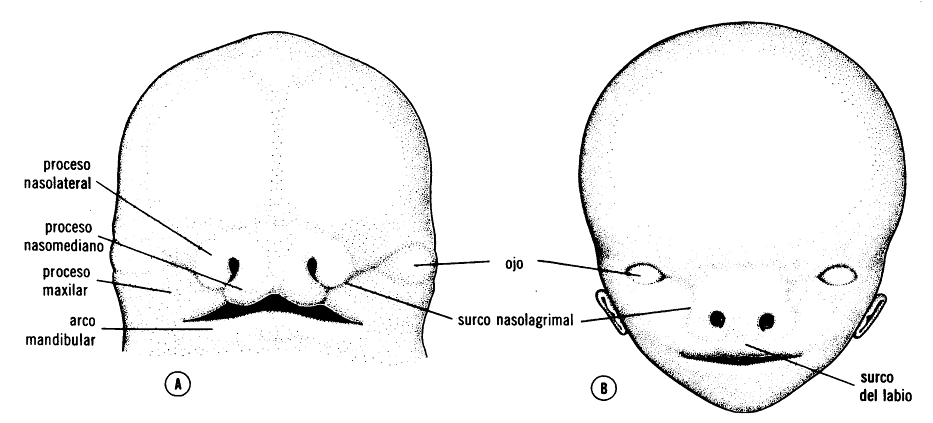


FIG. 18-2. *Cara vista por delante.* A, *Embrión de siete semanas.* B, *Embrión de 10 semanas. Los procesos maxilares gradualmente se confunden con los pliegues nasales y los surcos se llenan gradualmente por mesénquima.*

maxilares se acercan a los procesos nasomedianos y nasolaterales, pero están separados de los mismos por surcos definidos (fig. 18-1, *B*).[1]

En las dos semanas siguientes, se modifica mucho el aspecto de la cara. Los procesos maxilares siguen creciendo en dirección interna y comprimen los procesos nasomedianos hacia la línea media. En etapa ulterior, estos procesos se fusionan entre sí; esto es: el surco que los separa es borrado por la migración del mesodermo de los procesos adyacentes, y también se unen con los procesos maxilares hacia los lados. En consecuencia, el labio superior es formado por los dos procesos nasomedianos y los dos procesos maxilares (fig. 18-2, *A*). En el desarrollo normal, el labio superior nunca se caracteriza por hendiduras.

Además de participar en la formación del labio superior, los procesos maxilares también se fusionan en un breve trecho con los procesos del arco mandibular, lo cual forma los carrillos y rige el tamaño definitivo de la boca. La forma en que se unen los procesos maxilares

con los nasolaterales es algo más complicada. En etapa inicial, estas estructuras están separadas por un surco profundo, el *surco nasolagrimal* (fig. 18-2, *A*). La fusión de los procesos sólo ocurre cuando este surco ha sido cerrado y forma parte del *conducto nasolagrimal* o *nasal.*

Segmento intermaxilar

Los procesos nasomedianos se fusionan en la superficie, y también a nivel más profundo. Las estructuras formadas por la fusión de estos procesos reciben, en conjunto, el nombre de *segmento intermaxilar.* Consisten en lo siguiente: 1) *componente labial,* que forma el surco del labio superior, también llamado filtrum; 2) *componente maxilar superior,* que lleva los cuatro incisivos, y 3) *componente palatino,* que forma el *paladar primario* triangular (figs. 18-3, *B* y 18-7). En dirección craneal, el segmento intermaxilar se continúa con la porción rostral del tabique nasal, el cual proviene de la prominencia frontal.

Paladar secundario

Mencionamos que el paladar primario deriva del segmento intermaxilar (fig. 18-3, *B*). Sin embargo, la porción principal del paladar definitivo es formada por las excrecencias laminares de la porción profunda de los procesos maxilares; estas elevaciones, llamadas *prolongaciones* o *crestas palatinas,* aparecen en el embrión de seis semanas y descienden oblicuamente hacia ambos lados de la lengua (fig. 18-3, *A*). Pero en la séptima semana, la lengua se desplaza hacia abajo y las crestas palatinas ascienden y se tornan horizontales (fig. 18-4, *A, B*).

Durante la octava semana, las prolongaciones palatinas se acercan entre sí en la línea media, se fusionan y forman el *paladar secundario* (fig. 18-5, *A, B*). Hacia adelante, las crestas experimentan fusión con el paladar primario triangular, y el agujero incisivo puede considerarse el detalle mediano de separación entre los paladares primario y secundario. Al tiempo en que se fusionan las prolongaciones palatinas, el tabique nasal crece hacia abajo y se une con la superficie cefálica del paladar neoformado (fig. 18-5, *A*).

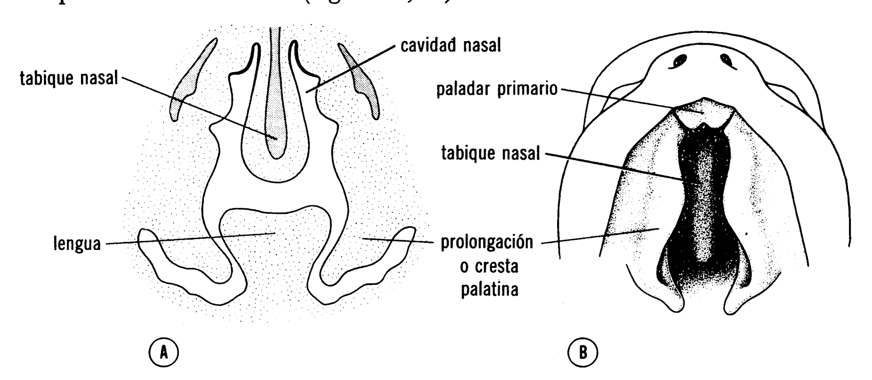


FIG. 18-3. A, *Corte frontal de la cabeza de un embrión de seis y media semanas de edad; las crestas palatinas están situadas en posición vertical a cada lado de la lengua.* B, *Vista ventral de las crestas palatinas después de quitar el maxilar inferior y la lengua; obsérvense las hendiduras entre el paladar primario triangular y las crestas o prolongaciones palatinas, que se hallan aún en posición vertical.*

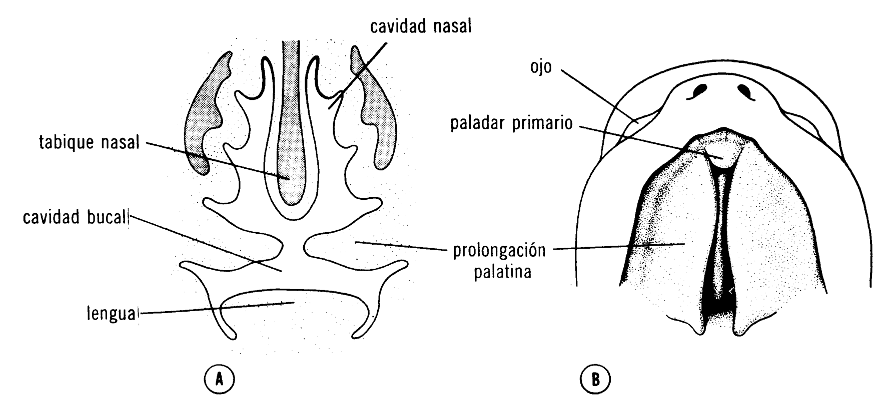


FIG. 18-4. A, *Corte frontal de la cabeza de un embrión de siete y media semanas de edad; la lengua ha descendido y las prolongaciones palatinas tienen posición horizontal.* B, *Vista ventral de las crestas o prolongaciones palatinas después de quitar maxilar inferior y lengua; están situadas horizontalmente.*

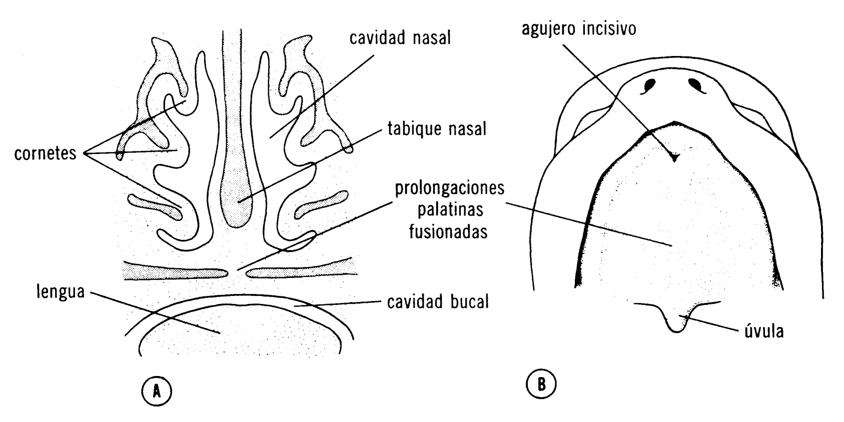


FIG. 18-5. A, *Corte frontal de la cabeza de un embrión de 10 semanas de edad. Las dos crestas palatinas se han fusionado entre sí y con el tabique nasal.* B, *Vista ventral del paladar; el agujero incisivo es el límite en la línea media que separa los paladares primario y secundario.*

Cavidades nasales

Durante la sexta semana de desarrollo, las fositas nasales se profundizan bastante, en parte a causa del crecimiento de los procesos nasales, y en parte porque se introducen en el mesénquima subyacente (figura 18-6, *A*). En etapa inicial, estas fosas están separadas de la cavidad bucal primitiva por la *membrana buconasal,* pero después que ésta se ha roto las cavidades nasales primitivas desembocan en la cavidad bucal por virtud de los orificios neoformados, las *coanas primitivas* (figura 18-3, *B* y 18-6, *C*). Las coanas están situadas a cada lado de la línea media e inmediatamente por detrás del paladar primario. En etapa ulterior, al formarse el paladar secundario y continuar el desarrollo de las cavidades nasales primitivas (fig. 18-8, *D*), las *coanas definitivas* se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

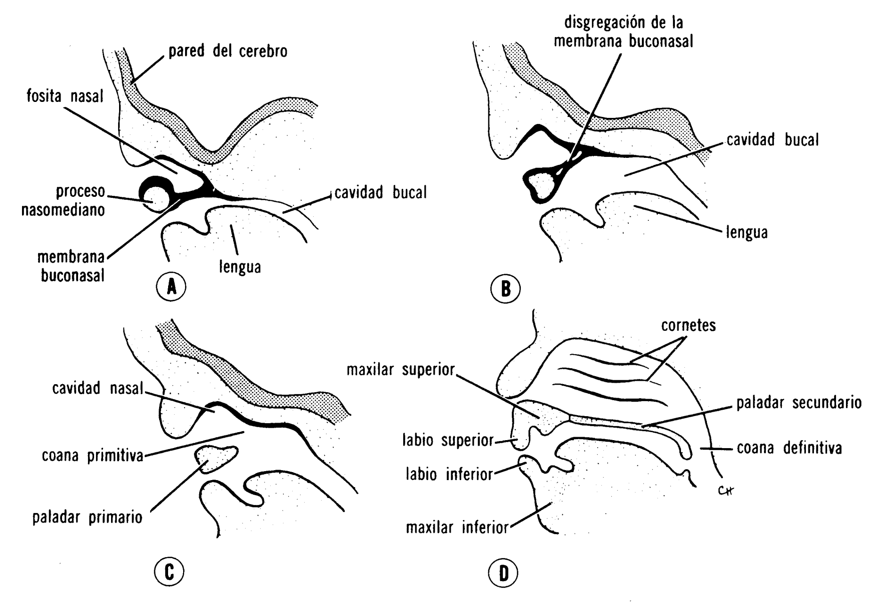


FIG. 18-6. A, *Esquema de un corte por la fosita nasal y el borde inferior del pliegue nasomediano de un embrión de seis semanas; la cavidad nasal primitiva está separada de la cavidad bucal por la membrana buconasal.* B, *El mismo corte que en la figura* A, *en el cual se advierte la rotura de la membrana buconasal.* C, *En el embrión de siete semanas, la cavidad nasal primitiva comunica ampliamente con la cavidad bucal.* D, *Corte sagital por la cara de un embrión de nueve semanas, en el cual se advierte el segmento intermaxilar que consiste en componente labial, componente maxilar y paladar primario. (Según Clara, con modificaciones.)*

Malformaciones congénitas

Labio leporino y paladar hendido

Según Stark,[1, 3] el *agujero incisivo* u orificio anterior del conducto palatino anterior, debe considerarse el detalle anatómico entre las deformidades anteriores y posteriores dependientes de falta de unión. Las situadas por delante del agujero incisivo dependen de defecto de la penetración mesodérmica adecuada y de desaparición verdadera de tejido en los surcos que separan los procesos nasomediano y maxilar, e *incluyen labio leporino lateral, maxilar superior hendido* ,y *hendidura* entre *paladares primario* y *secundario* (fig. 18-7, *B, C, D).* Los defectos situados por detrás del agujero incisivo dependen de que no se fusionan las crestas palatinas e incluyen *paladar hendido (secundario)* y *úvula hendida* (fig. 18-7, *E).* El tercer grupo corresponde a combinación de hendiduras situadas por delante y por detrás del agujero incisivo (figura 18-7, *F).* Dado que las crestas palatinas se fusionan una semana después, aproximadamente, de terminar de formarse el labio superior, y que los mecanismos de cierre del labio y del paladar secundario difieren mucho (combinación y fusión, respectivamente), las hendiduras anterior y posterior deben considerarse entidades diferentes.

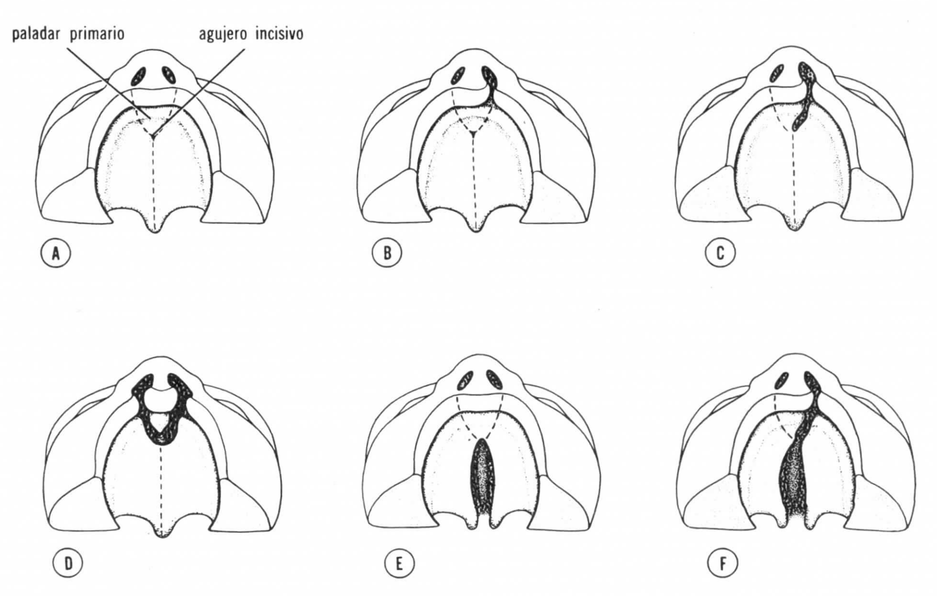


Fig. 18-7. *Vista ventral de paladar, encías, labio y nariz.* A, *Aspecto normal.* B, *Labio leporino unilateral que se extiende hasta la nariz.* D, *Hendidura unilateral que afecta labio y maxilar superior y llega al agujero incisivo.* D, *Hendidura bilateral de labio y maxilar.* E, *Paladar hendido.* F, *Paladar hendido combinado con hendidura anterior unilateral.*

Las hendiduras anteriores varían en gravedad desde defectos apenas visibles en el borde mucocutáneo del labio hasta hendiduras que se prolongan a la nariz (fig. 18-7, *B*). En casos graves, la hendidura se extiende a mayor profundidad y abarca el maxilar superior; en estas circunstancias, el maxilar está hendido entre el incisivo lateral y el canino. A menudo las hendiduras de esta clase se extienden al agujero incisivo (fig. 18-7, *C, D*).

De manera análoga, varía la gravedad de las hendiduras posteriores desde aquellas que afectan todo el paladar secundario hasta las que se circunscriben a la úvula.

Labio leporino mediano

Es anomalía poco frecuente que se considera causada por combinación incompleta de los dos procesos nasomedianos en la línea media. Suele acompañarse de surco profundo entre los lados derecho e izquierdo de la nariz (fig. 18-8, *D*).

Hendidura facial oblicua

La falta de fusión del proceso maxilar con el proceso nasolateral correspondiente origina una hendidura facial oblicua; en estas circunstancias, el conducto nasolagrimal suele estar abierto (fig. 18-8, *A*).

Macrostomía y microstomía

Los procesos maxilar y mandibular pueden no unirse, lo que origina *macrostomía* (fig. 18-8, *C*), o se unen en tal medida que la boca es muy pequeña, estado llamado *microstomía*.

Factores hereditarios

Se acepta, en general, que el factor etiológico principal del labio leporino y el paladar hendido tiene carácter genético; sin embargo, no hay relación genética entre el labio leporino y el paladar hendido aislado.[4-6] El labio leporino (observado aproximadamente en uno de 1 000 nacimientos) es más frecuente en varones que en mujeres; la frecuencia es algo mayor conforme aumenta la edad de la madre, y varía en distintos grupos de población.[7, 8] En lo que se refiere a la repetición del labio leporino, está comprobado que si los padres son normales y han tenido un hijo con labio leporino, la probabilidad de que lo presente el niño siguiente es de 4 por 100.[9-11] Si hay dos hermanos con labio leporino, el peligro para el tercero aumenta a 9 por 100; sin embargo, cuando uno de los padres presenta labio leporino y este defecto aparece en un hijo, la probabilidad de que el siguiente niño tenga la anomalía se eleva a 17 por 100.

En lo que se refiere al paladar hendido, la frecuencia es mucho menor que la del labio leporino (1:2 500 nacimientos); es más frecuente en mujeres que en varones y no guarda relación con la edad materna. Si los padres son normales y un hijo tiene paladar hendido, la posibilidad de que el siguiente lo padezca es de 2 por 100, aproximadamente; sin embargo, si un familiar presenta paladar hendido o si lo sufren un progenitor y un niño, la probabilidad aumenta a 7 por 100 y 15 por 100, respectivamente.

Factores ambientales

Se ha dicho que la administración de cortisona durante el primer trimestre de la gestación puede causar paladar hendido, pero las pruebas al respecto son insuficientes.[12] En realidad, se ha informado en fecha reciente de casos en los cuales se administró cortisona a mujeres en etapa incipiente de la gestación y los niños fueron normales.[13, 14] Hasta hoy, el paladar hendido en el ser humano no ha podido atribuirse a factor ambiental alguno. Se desconoce por completo la etiología del labio leporino.

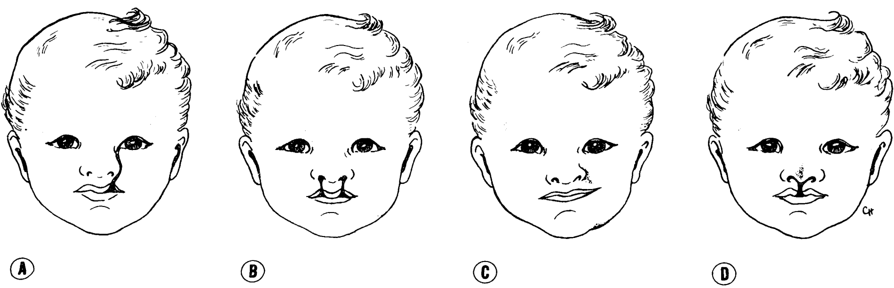


Fig. 18-8. A, *Hendidura facial oblicua.* B, *Labio leporino bilateral.* C, *Macrostomía unilateral.* D, *Labio leporino mediano con nariz parcialmente hendida.*

Datos experimentales

Se ha producido paladar hendido en ratas y ratones valiéndose de diversos procedimientos teratógenos.[15] En particular, tres métodos experimentales han provocado este defecto en casi 100 por 100 de los descendientes; son estos: inyecciones de cortisona en cepas susceptibles de ratonas,[16, 17] hipervitaminosis A en ratas,[18] y carencia de ácido pteroilglutámico en ratas.[19, 20] De estos estudios se deduce que las hendiduras congénitas del paladar pueden producirse por diversos mecanismos, cada uno de los cuales está bajo la influencia de muchos factores genéticos y ambientales.[15] Además, estos estudios han sido útiles para analizar los mecanismos de cierre del paladar,[21] y el posible papel de la lengua, el crecimiento de maxilar inferior y cabeza y los movimientos inherentes de las crestas palatinas en el mecanismo de cierre del paladar.[22-25]

En trabajos recientes, Johnston comprobó que las células de la cresta neural, que emigran hacia abajo y hacia arriba de la cúpula óptica hasta la región de la cara, contribuyen en gran medida a formar los procesos faciales.[26] La extirpación de la cresta neural de un lado del prosencéfalo a menudo produjo hendidura homolateral del paladar primario. En consecuencia, cabe que el trastorno de la migración de las células de la cresta neural en un periodo muy anterior a la formación de los procesos faciales resulte en labio leporino en etapa mucho más avanzada de desarrollo.

Bibliografía

1. STARK, R. B., AND EHRMANN, N. A. The development of the center of the face with particular reference to surgical correction of bilateral cleft lip. Plast. Reconstr. Surg., **21:** 177, 1958.
2. PATTEN, B. M. The normal development of the facial region. In *Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures*, edited by S. Pruzansky, p. 11. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1961.
3. STARK, R. B. The pathogenesis of harelip and cleft palate. Plast. Reconstr. Surg., **13:** 20, 1954.
4. FOGH-ANDERSON, P. Inheritance patterns for cleft lip and cleft palate. In *Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures*, edited by S. Pruzansky, p. 123. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1961.
5. FOGH-ANDERSON, P. *Inheritance of Harelip and Cleft Palate*. Arnold Busck, Copenhagen, 1942.
6. FRASER, F. C. Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip. Acta Genet. (Basel), **5:** 358, 1955.
7. MACMAHON, B., AND MCKEOWN, T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. Amer. J. Hum. Genet., **5:** 176, 1953.
8. NEEL, J. R. A study of major congenital defects in Japanese infants. Amer. J. Hum. Genet., **10:** 398, 1958.
9. CURTIS, E. J., FRASER, F. C., AND WARBURTON, D. Congenital cleft lip and palate. Amer. J. Dis. Child., **102:** 853, 1961.
10. FRASER, F. C. Genetic counseling in some common paediatric diseases. Pediat. Clin. N. Amer., **5:** 475, 1958.
11. FRASER, F. C. Genetics and congenital malformations. In *Progress in Medical Genetics*, edited by A. G. Steinberg, p. 38. Grune & Stratton, Inc., New York, 1961.
12. HARRIS, J. W. S., AND ROSS, J. P. Cortisone therapy in early pregnancy; relation to cleft palate. Lancet, **1:** 1045, 1956.

13. PREISLER, O. Is prolonged cortisone treatment in pregnancy damaging to the infant? Zbl. Gynaek., **18:** 675, 1960.
14. BONGIOVANNI, A. M., AND MCPADDEN, A. J. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil. Steril., **11:** 181, 1960.
15. FRASER, F. C. Experimental induction of cleft palate. In *Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures*, edited by S. Pruzansky, p. 188. Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1961.
16. FRASER, F. C., WALKER, B. E., AND TRASLER, D. G. Experimental production of congenital cleft palate; genetic and environmental factors. Pediatrics, **19:** 782, 1957.
17. KALTER, H. The inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. Genetics, **39:** 185, 1954.
18. GIROUD, A., AND MARTINET, M. Tèratogénèse par hautes doses de vitamine A en fonction des stades du dèveloppement. Arch. Micro. Morph. Exp., **45:** 577, 1956.
19. NELSON M. M., ASLING, C. W., AND EVANS, H. M. Production of multiple abnormalities in young by PGA deficiency during gestation. J. Nutr., **48:** 61, 1952.
20. ASLING, C. W., NELSON, M. M., DOUGHERTY, H. D., WRIGHT, H. V., AND EVANS, H. M. The development of cleft palate resulting from maternal pteroylglutamic acid deficiency during the latter half of gestation in rats. Surg. Gynec. Obstet., **111:** 19, 1960.
21. WALKER, B. E., AND FRASER, F. C. The embryology of cortisone-induced cleft palate. J. Embryol. Exp. Morph., **5:** 201, 1957.
22. ASLING, C. W. Congenital defects of face and palate in rats following maternal deficiency of pteroylglutamic acid. In *Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures*, edited by S. Pruzansky, p. 173, Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1961.
23. TRASLER, D. G. Influence of uterine site on occurrence of spontaneous cleft lip in mice. Science, **132:** 420, 1960.
24. TRASLER, D. G., WALKER, B. E., AND FRASER, F. C. Congenital malformations produced by amniotic sac puncture. Science., **124:** 439, 1956.
25. FRASER, F. C. Cleft lip and cleft palate. Science, **158:** 1603, 1967.
26. JOHNSTON, M. C. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. Anat. Rec., **156:** 143, 1966.

CAPITULO 19

Sistema tegumentario

* **PIEL:** *epidermis; dermis*
* **PELO**
* **GLANDULA MAMARIA:** *línea mamaria; politelia; polimastia*
* **DIENTES:** *periodo de caperuza y de campana; odontoblastos y dentina; ameloblastos y esmalte; cementoblastos y cemento; ligamento parodontal*

Piel

El origen de la piel es doble: la capa superficial, llamada *epidermis,* proviene del ectodermo superficial; la capa profunda, la *dermis,* se desarrolla a partir del mesodermo subyacente.

Epidermis

En etapa inicial, la superficie del embrión está cubierta por una capa de células ectodérmicas (fig. 19-1, *A).* En el comienzo del segundo mes, este epitelio se divide y sobre la superficie se deposita una capa de células aplanadas, llamada *peridermo* o *epitriquio* (fig. 19-1, *B).* Al proliferar ulteriormente las células de la capa basal, se forma una tercera zona intermedia (fig. 19-1, *C).* Por último, hacia el final del cuarto mes de vida intrauterina, adquieren su posición definitiva las capas epiteliales que forman la epidermis y se distinguen cuatro capas (fig. 19-1, *D).* La capa basal, de la cual depende un flujo ininterrumpido de células neoformadas hacia la periferia, se llama *estrato germinativo.* Esta capa ulteriormente forma pliegues y hundimientos que son ocupados por el mesodermo subyacente; esta disposición se traduce en la superficie de la piel en la huella digital.[1, 2] Sobre el estrato germinativo está el *estrato espinoso* grueso, que consiste en células poliédricas voluminosas unidas por tonofibrillas delicadas. Esta capa va seguida del *estrato granuloso,* cuyas células poseen pequeños gránulos de queratohialina, el primer signo de queratinización. La capa más externa, el *estrato córneo,* que forma la superficie resistente y de aspecto escamoso de la epidermis, consiste en varias capas de células muertas e íntimamente empacadas, que poseen abundante queratina. Las células

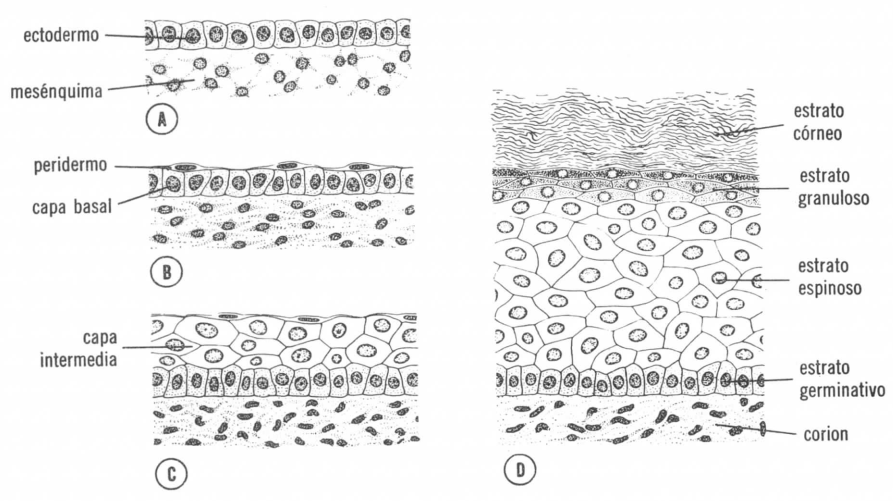


FIG. 19-1. *Esquemas de la formación de la piel en varias etapas del desarrollo.* A, *Cinco semanas.* B, *Siete semanas.* C, *Cuatro meses.* D, *Neonato.*

aplanadas del peridermo suelen desprenderse durante la segunda mitad de la vida intrauterina.

En los primeros tres meses de desarrollo la epidermis es invadida por células que se considera provienen de la cresta neural.[3] Estas células, llamadas *dendríticas,* sintetizan un pigmento, la *melanina,* que puede ser transferido a otras células de la epidermis por virtud de las prolongaciones dendríticas. Estas células ulteriormente se llaman *melanoblastos,* y después del nacimiento originan la pigmentación de la piel.[4, 5]

Dermis

La dermis o capa más profunda de la piel proviene del mesodermo. Durante el tercero y el cuarto meses, este tejido forma muchas fibras colágenas y elásticas; al propio tiempo, la capa superficial de la dermis, llamada *corion,* origina estructuras papilares irregulares, las *papilas dérmicas,* que sobresalen hacia la epidermis; estas papilas suelen incluir un capilar de pequeño calibre y un órgano nervioso sensitivo terminal. La capa más profunda de la dermis, llamada *subcorion* o *capa subcutánea,* se caracteriza por abundante tejido adiposo.

En el recién nacido, la piel está cubierta de una substancia blanquecina, llamada *vernix caseosa* o *unto sebáceo,* formada por la secreción de glándulas sebáceas y células epidérmicas y pelos degenerados. Se considera que protege a la piel contra la maceración por el líquido amniótico.

La piel del neonato puede presentar queratinización más o menos intensa. Sin embargo, en ocasiones las capas superficiales muestran cornificación excesiva, lo cual da a la piel aspecto escamoso. Este estado patológico se llama *ictiosis.*

Pelo

Los pelos aparecen en forma de proliferaciones epidérmicas macizas que se introducen en el mesénquima subyacente (fig. 19-2, *A*). En el

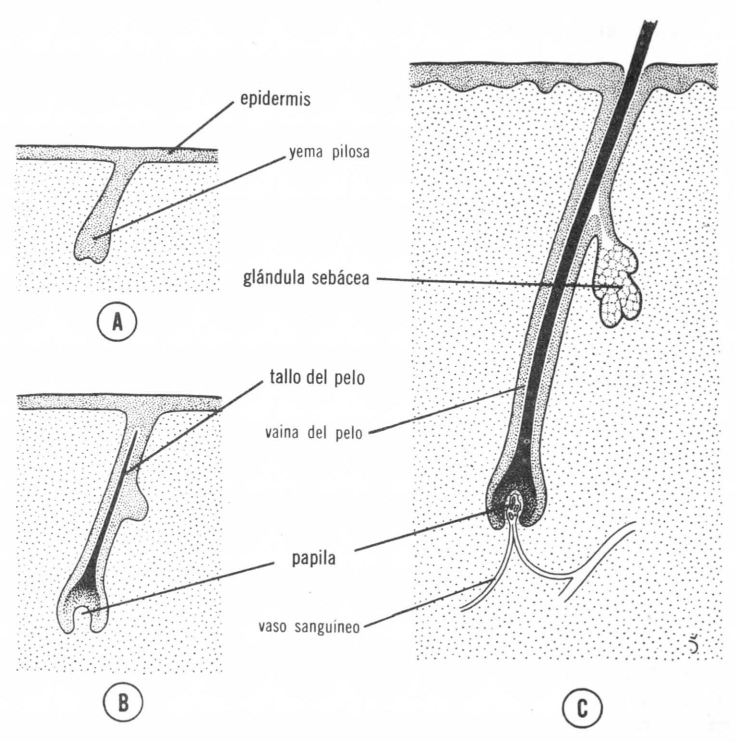


FIG. 19-2. *Desarrollo de un pelo y de una glándula sebácea.* A, *Cuatro meses.* B, *Seis meses.* C, *Neonato.*

extremo terminal, estas yemas presentan invaginaciones, las que son ocupadas rápidamente por mesodermo en el cual se desarrollan vasos y terminaciones nerviosas (fig. 19-2, *B, C*).[6]

En breve tiempo, las células del centro de los folículos pilosos se tornan fusiformes y queratinizadas y constituyen el *tallo del pelo;* en cambio, las células periféricas se hacen cúbicas y originan la *vaina pilosa* externa. La proliferación ininterrumpida de las células epiteliales en la base del tallo empuja el pelo hacia arriba, y para el final del tercer mes aparecen los primeros pelos en la superficie, en la región de las cejas y el labio superior. Estos pelos, llamados *lanugo,* se desprenden aproximadamente en la época del nacimiento y son substituidos ulteriormente por pelos más gruesos que provienen de folículos neoformados.

La pared epitelial del folículo piloso en ocasiones muestra un pequeño brote que se introduce en el mesodermo superficial (fig. 19-2, *C*). Las células en el centro de estas evaginaciones, que son las *glándulas sebáceas,* experimentan degeneración y se forma una substancia grasosa que es secretada hacia el folículo piloso.

El exceso de pelo, llamado *hipertricosis,* causado por el aumento de la formación de folículos pilosos, puede localizarse en determinadas áreas del cuerpo (línea media del dorso) o ser generalizada. La *atriquia,* falta congénita de pelo, suele guardar relación con anomalías de otros derivados ectodérmicos, de la índole de dientes y uñas.

Glándula mamaria

La primera manifestación de las glándulas mamarias se presenta en forma de un engrosamiento a manera de banda en la epidermis, la *línea mamaria* o *pliegue mamario*. En el embrión de siete semanas de edad, esta línea se aprecia en los lados del cuerpo desde la base de la extremidad superior hasta la extremidad inferior (fig. 19-3, *C*). Aunque la parte principal de la línea mamaria desaparece poco después de formarse, persiste un pequeño segmento en la región torácica y se introduce en el mesénquima subyacente (fig. 19-3, *A*). En este sitio, forma 16 a 24 brotes que, a su vez, originan pequeñas evaginaciones macizas. Hacia el final de la vida prenatal, las yemas epiteliales se canalizan y forman los *conductos galactóforos;* las evaginaciones constituyen los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula. Los conductos galactóforos desembocan inicialmente en un pequeño hundimiento epitelial (fig. 19-3, *B*); poco después este hundimiento se convierte en el *pezón,* por virtud de proliferación del mesénquima subyacente.

En estado normal, sólo persiste un pequeño segmento de la línea mamaria en la región media del tórax; a veces quedan otros segmentos que originan pezones accesorios, estado llamado *politelia.* Pueden presentarse pezones supernumerarios en cualquier sitio de la línea mamaria primitiva, pero son más frecuentes en la axila (fig. 19-3, *C*). En ocasiones un resto ectópico de la línea mamaria origina una glándula completa, anomalía llamada *polimastia.*

De cuando en cuando, los conductos galactóforos desembocan en el hundimiento epitelial original que no ha presentado eversión para convertirse en pezón; esta anomalía, llamada *pezón invertido,* suele ser congénita, pero puede ser causada por retracción del pezón dependiente de un tumor de crecimiento rápido en la glándula.

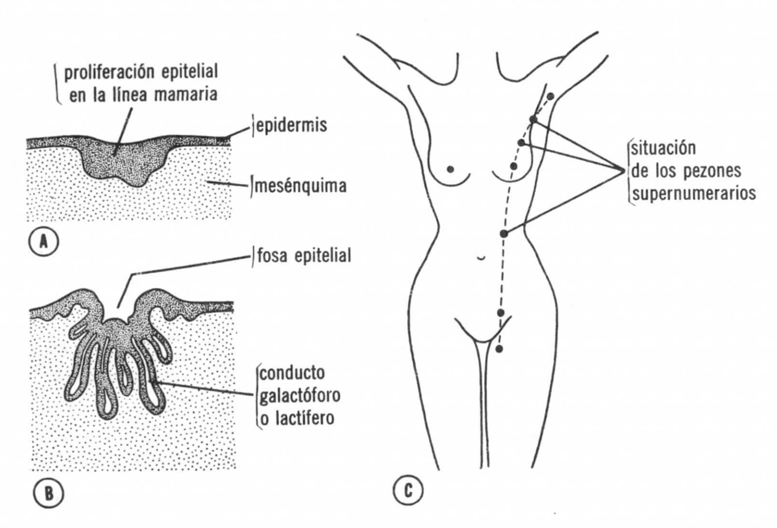


FIG. 19-3. A y B, *Cortes que pasan por la glándula mamaria en desarrollo en el tercero y el octavo meses, respectivamente.* D, *Esquema que muestra la posición de los pezones supernumerarios (la línea de guiones corresponde a la línea mamaria).*

Dientes

Hacia la sexta semana de desarrollo, la capa basal del revestimiento epitelial de la cavidad bucal prolifera rápidamente y forma una estructura a manera de banda, la *lámina dental,* sobre la región de los maxilares superior e inferior; esta lámina ulteriormente origina varias evaginaciones que se introducen en el mesénquima subyacente (figura 19-4, *A*). Estos brotes, en número de 10 para cada maxilar, son los primordios de los componentes ectodérmicos de los dientes. En breve, la superficie profunda de los brotes se invagina y se llega al llamado *periodo de caperuza* o *casquete* del desarrollo dentario (fig. 19-4, *B*). La caperuza consiste en capa externa, el *epitelio dental externo,* capa interna, el *epitelio dental interno,* y un centro de tejido laxo, el *retículo estrellado.* El mesénquima situado en la concavidad limitada por el epitelio dental interno prolifera y se condensa, formándose así la *papila dental* (fig. 19-4, *B*).

Al crecer la caperuza dental y profundizarse la escotadura, el diente adquiere aspecto de campana *(periodo de campana)* (fig. 19-4, *C*). Las células de mesénquima de la papila adyacentes a la capa dental interna se convierten por diferenciación en *odontoblastos;* estas células elaboran la *predentina,* que se deposita inmediatamente por debajo de la capa dental interna. Con el tiempo, la predentina calcifica y se transforma en la *dentina* definitiva. Por virtud del engrosamiento ininterrumpido de la capa de dentina, los odontoblastos retroceden hacia la papila dental y dejan en la dentina prolongaciones citoplásmicas finas llamadas *fibras dentinarias* (fig. 19-4, *D*). La capa de odontoblastos persiste durante toda la vida del diente y constantemente produce predentina, la cual se transforma en dentina. Las demás células de la papila dental forman la *pulpa* del diente (fig. 19-4, *D*).

Mientras ocurre lo anterior, las células epiteliales de la capa dental interna se han convertido por diferenciación en *ameloblastos* (formadores de esmalte). Estas células producen largos prismas de esmalte que se depositan sobre la dentina (fig. 19-4, *D*). La capa de contacto entre las de esmalte y dentina se llama *unión del esmalte y la dentina.*[7]

El esmalte se deposita inicialmente en el ápice del diente y desde ahí se extiende poco a poco hacia el cuello, formando de esta manera el revestimiento de esmalte de la corona de la pieza. Cuando, por aposición de nuevas capas, el esmalte se engruesa, los ameloblastos retroceden hacia el retículo estrellado hasta alcanzar por último la capa epitelial dental externa; en este sitio experimentan regresión y dejan transitoriamente una membrana delgada *(cutícula dental)* sobre la superficie del esmalte; después de brotar el diente, esta membrana gradualmente se desprende.

La raíz del diente comienza a formarse poco después de brotar la corona; las capas epiteliales dentales internas y externas, adosadas en la región del cuello del diente, se introducen más profundamente en el mesénquima subyacente y forman la *vaina radicular epitelial de Hertwig* (fig. 19-4, *D*).[7] Las células de la papila dental que están en contacto con esta vaina se convierten por diferenciación en odontoblastos, que depositan una capa de dentina que se continúa con la de la corona (fig. 19-4, *E, F*). Al depositarse cada vez más dentina en el interior de la capa ya formada, la cavidad pulpar se estrecha y finalmente forma un conducto por el que pasan los vasos sanguíneos y los nervios de la pieza dentaria.

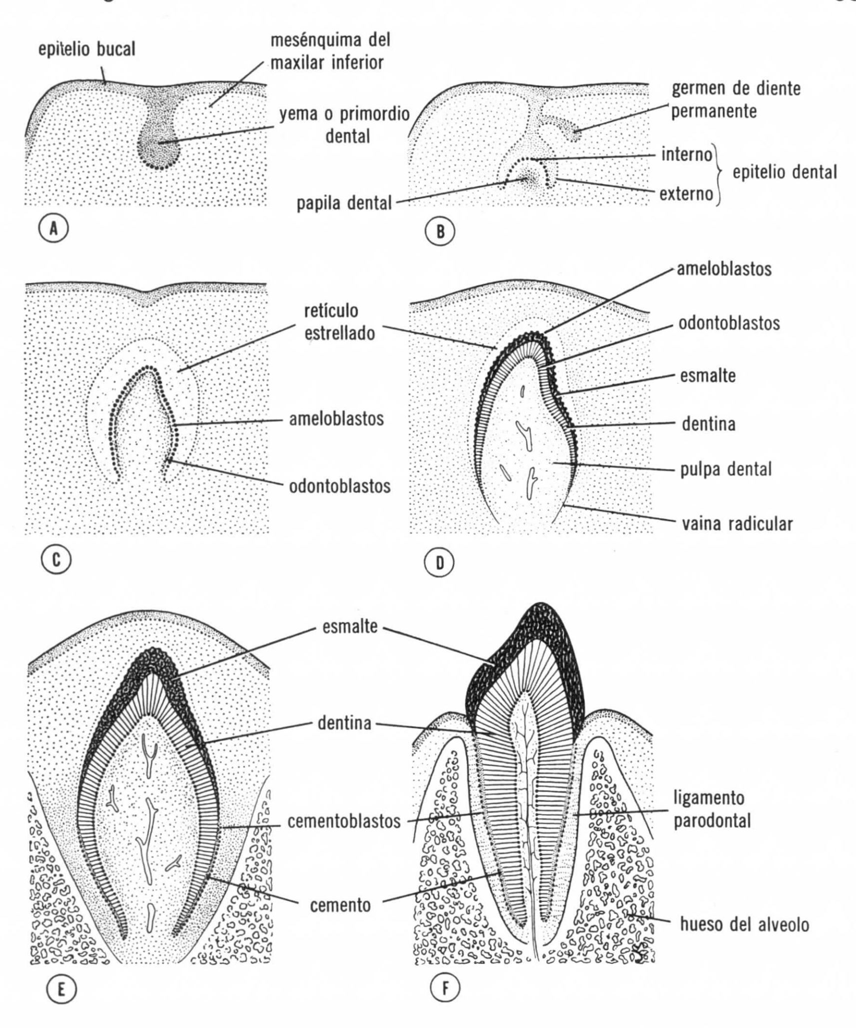


FIG. 19-4. *Esquemas de la formación de un diente en varias etapas de desarrollo.* A, *A las ocho semanas.* B, *A las 10 semanas.* C, *A los tres meses.* D, *A los seis meses.* E, *A los ocho meses.* F, *Después de brotar la pieza.*

Las células mesenquimatosas situadas fuera del diente y en contacto con la dentina de la raíz se convierten por diferenciación en *cementoblastos* (fig. 19-4, *E)*. Estas células elaboran una capa delgada de hueso especializado, el *cemento,* que se deposita sobre la dentina de la raíz; fuera de la capa de cemento, el mesénquima origina el *ligamento parodontal* (fig. 19-4, *E, F)*. Las fibras de este ligamento están introducidas por un extremo en el cemento, y por el otro en la pared ósea del alveolo. En consecuencia, el ligamento mantiene firmemente en posición a la pieza y, al propio tiempo, actúa como amortiguador de choques.

Al alargarse ulteriormente la raíz, la corona es empujada poco a poco a través de los tejidos suprayacentes hasta llegar a la cavidad

bucal (fig. 19-4, *E*). Los *dientes deciduos, caducos* o *de leche* brotan entre los seis y los 24 meses después del nacimiento.

Los esbozos de los dientes permanentes están situados en la cara lingual de los dientes caducos y se forman durante el tercer mes de vida intrauterina (fig. 19-4, *B*). Estos primordios, cuyo desarrollo es semejante al de los dientes de leche, permanecen inactivos hasta el sexto año de la vida, aproximadamente; en esta fecha, comienzan a crecer, empujan por abajo a los dientes de leche y así contribuyen a su caída.

A veces, el neonato presenta los dos incisivos centrales inferiores; en estas circunstancias, suelen tener formación anormal y poseen esmalte escaso y carecen de raíz. Aunque las anomalías de los dientes tienen carácter principalmente hereditario, se han descrito como causas de malformaciones factores ambientales de la índole de rubéola, sífilis y radiación.[8, 9]

Bibliografía

1. CUMMINGS, H., AND MIDLO, C. *Fingerprints, Palms and Soles*. Blakiston Co., Division of McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1943.
2. HALE, A. R. Morphogenesis of volar skin in the human fetus. Amer. J. Anat., **91:** 147, 1952.
3. RAWLES, M. E. Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates. Physiol. Rev., **28:** 383, 1948.
4. BOYD, J. D. The embryology and comparative anatomy of the melanocyte. In *Progress in the Biological Sciences in Relation to Dermatology*, edited by A. Rook. Cambridge University Press, London, 1960.
5. BILLINGHAM, R. E., AND SILVERS, W. K. Melanocytes of mammals. Quart. Rev. Biol., **35:** 1, 1960.
6. PINKUS, H. The embryology of hair. In *Biology of Hairgrowth*, edited by W. Montague and R. A. Ellis. Academic Press, Inc., New York, 1958.
7. ORBAN, B. *Oral Histology and Embryology*, Ed. 4, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1957.
8. MILES, A. E. W. Malformations of the teeth. Proc. Roy. Soc. Med., **47:** 817, 1954.
9. TÖNDURY, G. Zur Wirkung des Erregers der Rubeolen auf den Menschlichen Keimling. Helv. Paediat. Acta, **1:** 105, 1952.

Indice alfabético

Esta obra se terminó de imprimir el día 10 de septiembre de 1971, en los talleres de Litoarte, S. de R. L., calle F.C. de Cuernavaca núm. 683, México 17, D. F.

Primera reimpresión